UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969 — N°.....

Contribution à l'étude des Leucémies aiguës observées en Algérie

Observations recueillies à la Clinique Hématologique d'Alger

1963 à 1968

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 1969

par

BENLATRACHE Khoudir

né le 8 Juin 1942 à Constantine

MEMBRES DU JURY :

M^me^ A. BENALLEGUE, Professeur de Clinique Médicale Infantile.	Président
MM. P. COLONNA, Maître de Conférences agrégé, (Hématologie)	Juges
M. BENABADJI, Maître de Conférences agrégé (Maladies du sang, Hématologie, Immunologie, et Sérologie)	
A. CHASSAIN, Maître de Conférences agrégé (Physiologie)	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0004

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969 – N° .....

Contribution à l'étude des Leucémies aiguës observées en Algérie

Observations recueillies à la Clinique Hématologique d'Alger

1963 à 1968

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 1969

par

BENLATRACHE Khoudir

né le 8 Juin 1942 à Constantine

MEMBRES DU JURY :

M^me^ A. BENALLEGUE, Professeur de Clinique Médicale Infantile.	**Président**
MM. P. COLONNA, Maître de Conférences agrégé, (Hématologie)	**Juges**
M. BENABADJI, Maître de Conférences agrégé (Maladies du sang, Hématologie, Immunologie, et Sérologie)	
A. CHASSAIN, Maître de Conférences agrégé (Physiologie)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accrdent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

* Je dédie cette thèse *

A MON PERE ET MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde tendresse.

- A MES FRERES ET SOEURS

- A MA FEMME ET MON FILS

- A MES BEAUX PARENTS

En témoignage de ma profonde affection.

- A MON AMI A. BOUCHERIT

- A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Mme BENALLEGUE, Professeur
de Clinique Médicale infantile

Elle nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'elle veuille bien trouver ici
l'expression de notre gratitude et
de notre profond respect.

A NOS JUGES.

- Monsieur le Professeur COLONNA.

Nous avons eu l'honneur de faire partie de son équipe médicale.

Dans la réalisation de ce travail dont il nous a inspiré le sujet, nous avons trouvé en lui le guide précieux et toujours avenant.

L'assurer de notre gratitude et de notre respectueux attachement ne suffit pas à exprimer ce que nous lui devons.

- Monsieur le Professeur BENABADJI.

Il a accepté avec beaucoup de bienveillance de juger ce modeste travail.

Nous l'en remerçions et lui exprimons notre vive gratitude.

- Monsieur le Professeur CHASSAIN.

Qui nous a aidé grandement dans l'interprétation de nos résultats.

Avec notre reconnaissance pour la sollicitude bienveillante qu'il nous a témoignée.

A Monsieur le Professeur MESSERSCHMITT.

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail.

Nous l'en remerçions.

Nous n'avons pas eu l'honneur de le connaître et nous le regrettons.

Aux Docteurs : A. BELKHODJA
et R.M. HAMLADJI.

Dont la contribution a été très précieuse.
Nous les en remerçions.

Ce travail a été facilité par l'utilisation de moyens mécanographiques. Nous le devons à la compréhension de Monsieur le Directeur Général du C.H.U.A. et à l'amabilité de Monsieur BENHAMOUCHE, Chef du Service mécanographique du C.H.U.A d'avoir pu positionner les caractéristiques de nos observations sur fiches perforées.

Nous exprimons notre gratitude particulière à Monsieur A. OUBOUZAR, Sous-Directeur au Ministère des Finances et du Plan et Monsieur CHELLI, responsable du service mécanographique de la Sous-Direction des Statistiques ; c'est grâce à la compréhension de l'un et à la patience de l'autre que nous avions pu traiter nos données sur tabulatrice I.B.M.

Ce travail a été partiellement soutenu par une subvention attribuée par l'organisme de Coopération Scientifique à Monsieur le Professeur agregé P. COLONNA. Nous tenons à exprimer nos remerciements au Conseil de l'O.C.S.

INTRODUCTION

-=.oOo.=-

Pendant notre stage interné à la Clinique Hématologique du Centre Hospitalier et Universitaire, nous avons été particulièrement touché par les malades atteints de Leucémie aigüe. Il nous a paru utile de reprendre la totalité des observations accumulées dans ce service depuis sa création en 1963, sous l'égide de Monsieur le professeur agrégé J. MESSERSCHMITT. Un travail d'ensemble sur les Leucémies aigües en Algérie n'a été rendu possible que par l'existence d'un service consacré aux maladies du sang.

Aussi avons-nous tenté après avoir précisé les conditions de recrutement de ces observations, de préciser l'allure clinique et hématologique des Leucémies aigües en Algérie par comparaison avec ce que l'on observe en d'autres pays. Par ailleurs, l'évolution trés rapide de cette affection avait conduit à changer d'attitude thérapeutique au bout de trois années totalisant 72 malades. Nous avons recueilli 76 observations supplémentaires qui permettent de comparer entre-elles deux méthodes thérapeutiques. Enfin de cet ensemble d'observations nous avons essayé de dégager les facteurs pouvant influencer le pronostic.

Ces trois objectifs nous ont conduit à exposer succesivement :

1°.- Le matériel utilisé et les méthodes employées: c'est l'objet de notre première partie.

2°.- Les résultats obtenus que nous exposerons dans les quatre parties suivantes, consacrées à :

- L'histoire naturelle des Leucémies aigües.
- Les traitements appliqués et leur activité.
- L'évolution de ces Leucémies aigües surtout traitées.
- Enfin l'étude de quelques corrélations entre différents facteurs.

3°.- Notre dernière partie sera consacrée à la discusion de ces résultats, à la lumière des données de la littérature.

-=.oOo.=-

I. MATERIEL ET METHODES

I.- Les malades et leur origine
(conditions de leur recrutement)

II.- Modification du traitement entre 1963 et 1968

III.- Conditions d'exploitation des dossiers.

I.- LES MALADES ET LEUR ORIGINE

(CONDITIONS DE LEUR RECRUTEMENT)

Nous avons recueilli à la Clinique Hématologique d'Alger 148 observations de leucoses aigües constatées au cours des années 1963 à 1968 incluses.

- 100 observations concernent des sujets de sexe masculin soit 67,6 % .

- 48 concernent des sujets de sexe féminin, soit 32,4 %.

Dans la même période le même service enregistrait environ 3800 hospitalisations de malades du sexe masculin (52 %) et 3500 hospitalisations de malades de sexe féminin.

Le service est administrativement considéré comme un service d'adultes. Néanmoins un certain nombre d'enfants qui présentent une hémopathie y sont admis; parmi ceux-ci nous avons recueilli 48 de nos observations; 100 autres concernent des sujets âgés de plus de 15 ans.

Pour chaque tranche d'âge le nombre de malades observés est reporté dans le tableau I. On constate que le tiers des malades a entre IO et 20 ans, ce qui ne correspond pas du tout à la pyramide des âges de la population en Algérie (recensement de 1966). Cette différence est trop importante pour être l'effet du seul hasard (fig 1).

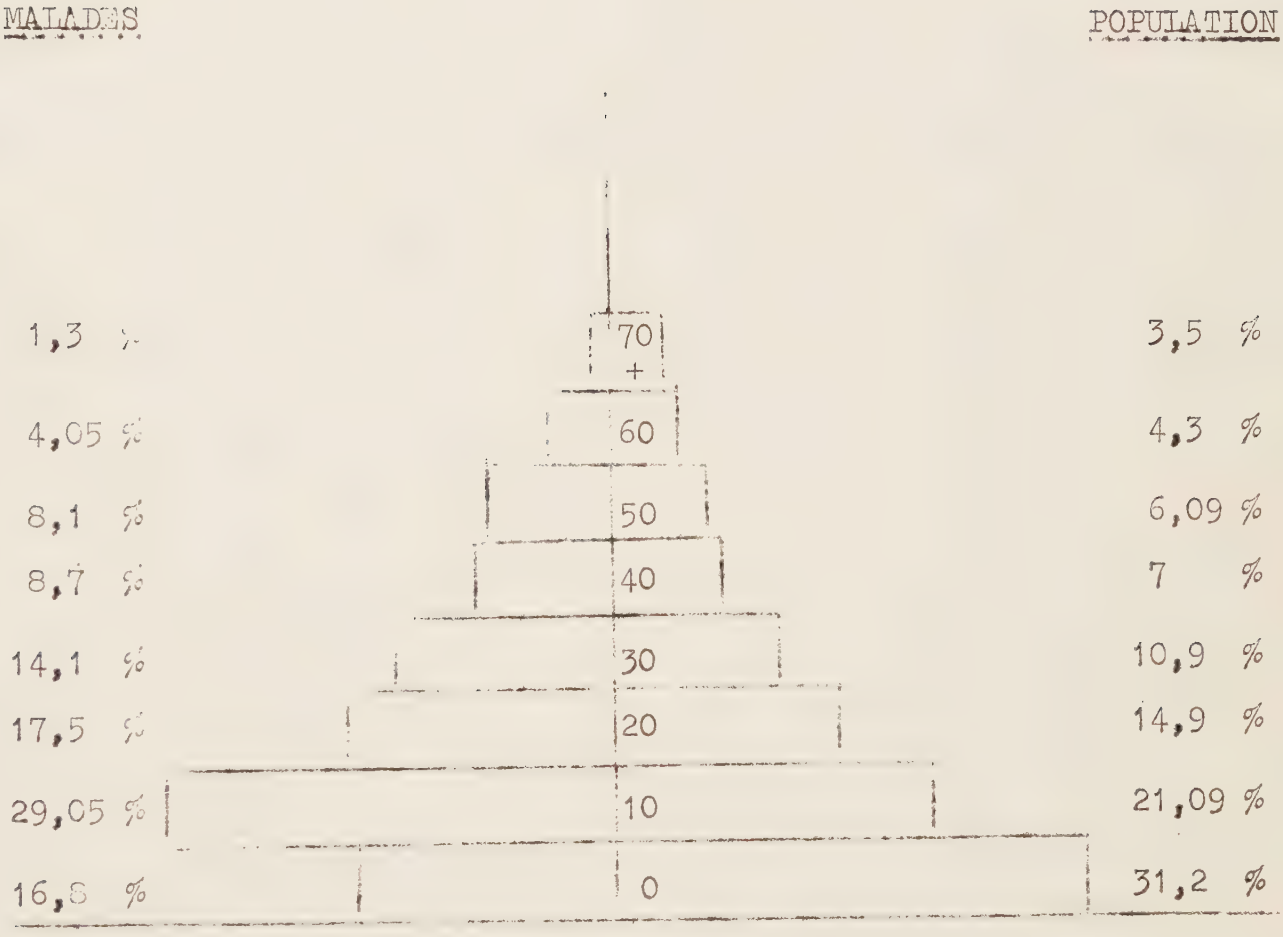


FIG. 1 : Pyramide des âges -(malades et population)-

Pour chaque tranche d'âge, le chiffre indique la limite inférieure de la décade considérée. Les pourcentages indiqués pour la population totale d'Algérie sont ceux du recensement de 1966.

Age	L. A. L.	L. A. M.	TOTAL
0 - 4 ans	4	1	5
5 - 9 "	9	11	20
10 - 14 "	6	17	23
15 - 19 ""	7	13	20
20 - 29 "	8	18	26
30 - 39 "	7	14	21
40 - 49 "	2	11	13
50 - 59 "	1	11	12
60 - 69	0	6	6
70 et plus	0	2	2
0 - 15 ans	19	29	48
Plus de 15"	25	75	100
TOTAL :	44	104	148

TABLEAU I : Age dans les deux types cytologiques.

Origine des malades :

Nous avons reporté dans le tableau II les lieux de naissance ou d'habitat. Pour la majorité nos malades viennent d'Alger et des localités limitrophes. Ils sont généralement vus à la consultation du service, envoyés par un médecin de ville ou de la consultation externe de l'hôpital. Ceux venant des autres régions d'Algérie sont adressés par un hôpital; Parfois, ils viennent sur leur propre initiative, ceci étant la conséquence du prestige exercé par la Capitale sur l'ensemble du pays.

Les malades originaires de l'Ouest du pays sont en général dirigés vers le Centre Hospitalier et Universitaire d'Oran qui compte, entre autres, un Centre Anti Cancéreux. Ceux venant de l'Est du pays et du Sud sont acheminés sur Alger, soit vers la clinique Hématologique, soit vers le Centre Pierre et Marie CURIE, soit vers les services de Pédiatrie. Parmi nos observations nous comptons très peu de malades originaires du Sud : Est-ce la conséquence d'un sous-équipement médical, d'un manque d'information, ou d'une raison que nous n'avons pu déceler.

Il y a lieu de noter que l'Est du pays fournit le tiers de nos malades, bien que quelques-uns soient hospitalisés au Centre Hospitalier et Universitaire de Constantine.

Lieu de naissance	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL	Population
ALGER	14	31	45 %	13,8 %
TIZI-OUZOU	6	25	31 %	6,1 %
EL-ASNAM	3	4	7	6,6 %
MEDEA	3	6	9	7,2 %
REGION D'ALGER	26	66	92 (61,4%)	33,7 %
CONSTANTINE	1	12	13	11,8 %
SETIF	10	14	24	10,4 %
BATNA	1	2	3	6,3 %
ANNABA	2	3	5	8 %
REGION DE CONSTANTINE	14	31	45(30,4%)	36,5 %
ORAN	2	1	3	7,9 %
SAIDA	0	0	0	1,9 %
TLEMCEN	0	0	0	3,8 %
MOSTAGANEM	2	1	3	6,4 %
TIARET		1	1	3 %
REGION D'ORAN	4	3	7 (4,8%)	23 %
SAHARA		2	2	6,1 %

TABLEAU II : Lieux de naissance ou d'habitat.

II.- MODIFICATION DU TRAITEMENT ENTRE 1963 ET 1968.

Dans l'ensemble on peut considérer deux périodes dans les modalités du traitement d'attaque.

- De 1963 à Juin 1966 : période où a été administrée une chimiothérapie modérée, corticotherapie dans les L.A.L. : 6 mercapto-purine ou puriné thol et/ou améthoptérineou méthotréxate dans les L.A.M.

- De Juin 1966 à 1968 : période où a été administrée une polychimiothérapie plus vigoureuse : Vincristine + Amethoptérine + 6 Mercaptopurine + Prednisone (traitement que nous désignerons désormais sous les initiales VAMP) dans les L.A.M., corticoïdes et vincristine dans les L.A.L.

Le traitement a été modifié en Juin 1967, il comporte des "réinductions" systématiques qui sont pratiquées chez tous les malades en rémission, au 1°-2°-4°-7°-11° et s'il y a lieu 16° mois.

-=.oOo.=-

III.- CONDITIONS D'EXPLOITATION DES DOSSIERS.

Nous avons recherché dans les dossiers de nos malades l'âge, le sexe, le lieu de naissance ou d'habitat, la durée totale de l'évolution à partir de la date du diagnostic, le groupe sanguin, les signes d'appel, l'aspect clinique au moment du diagnostic, les données biologiques, hématologiques et thérapeutiques. Nous avons noté les rémissions, leur caractère (complètes ou incomplètes), leur durée, leur nombre, les rechutes et leurs modalités.

Toutes les lames disponibles ont été réexaminées par les médecins de la Clinique Hématologique. Les critères de diagnostic entre les formes lymphoblastiques et myeloblastiques sont ceux habituellement admis (HAYHOE 1964, 1968). Les rares formes myelomonocytaires observées ont été classées avec les formes myeloblastiques. Nous avons eu recours à la coloration de MAY-GRUNWALD-GIEMSA; depuis 1967 la coloration des peroxydases leucocytaires a été systématiquement appliquée, mais dans la règle, elle n'a pas apporté de modification au diagnostic initialement posé sur les lames colorées au MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

Toutes ces données ont été codifiées, positionnées sur fiches mécanographiques et triées sur tabulatrice IBM.

-=.oOo.=-

II - HISTOIRE NATURELLE DES LEUCEMIES AIGUES

I/ - LES SIGNES REVELATEURS

II/ - SYMPTOMATOLOGIE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

a) Signes cliniques

b) Liquide céphalo-rachidien

c) Examen du fond d'oeil

III/ - ETAT HEMATOLOGIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

a) Le sang périphérique

- 1°) - Erythrocytes : l'anémie
- 2°) - Leucocytes :
  - taux de leucocytes
  - taux de leucoblastes
  - taux de polynucléaires
- 3°) - Plaquettes

b) La moëlle osseuse

- 1°) - Leucoblastose
- 2°) - Myelopoïèse normale
  - érythroblastose
  - granulopoïèse
  - thrombocytopoïèse
- 3°) - Plasmocytose et mastocytose

IV/ - ETAT IMMUNOLOGIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

a) Les anticorps circulants

b) La réactivité tuberculinique

c) Le complément

Dans ce chapitre nous nous proposons d'examiner successivement : les signes révélateurs des Leucemies aigües, leur aspect clinique au moment de l'hospitalisation, les données hématologiques et biologiques qui ont été alors recueillies.

I.- LES SIGNES REVELATEURS

Les signes révélateurs ont été notés dans 135 dossiers. Le plus fréquent demeure la fièvre puisqu'on l'observe dans 81 cas sur 135 (60 %). Elle a été associée à des signes buccopharyngés dans 17 % des cas, à d'autres symptomes (thoraciques, abdominaux, cutanés, et autres infections) dans 9,6 % des cas. Le tableau III indique les signes révélateurs dans les deux types cytologiques.

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Fièvre	18 (47,3%)	63 (64,9%)	81 (60 %)
Hémorragies	18 (47,3%)	9 (40,2%)	57 (42,2%)
Douleur Os et articul.	8 (21,05%)	24 (24,7%)	32 (23,7%)
Adenopathies	15 (39,4%)	14 (14,4%)	29 (21,4%)
Splenomegalie	9 (23,6%)	11 (11,3%)	20 (14,8%)
S. Neuro-Oph	2 (5%)	9 (9%)	11 (8%)
Tumeurs osseuses		1	1 (0, 7%)

TABLEAU III.- Signes révélateurs dans les deux types Cytologique

La maladie a été découverte à l'occasion d'un examen systématique dans 10,3 % des cas.

-=.oOo.=-

II.- SYMPTOMATOLOGIE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

a).- Signes cliniques.

Dans les 148 observations, on trouve par ordre de fréquence(des malades pouvant présenter simultanément plusieurs symptomes différents) :

- La fièvre dans 72 % des cas.
- Les adénopathies dans 67,5 % des cas.
- Les hémorragies surtout cutanées et muqueuses dans 60,1 % des cas.
- Une splénomégalie dans 41,2 %.des cas.
- Une hépatomégalie dans 38,4 % des cas.
- Des douleurs ostéo-articulaires spontanées dans 23 % des cas.
- Des signes buco-pharyngés dans 16,8 % des cas.
- Des signes osseux objectifs (douleur provoquée et/ou tumeurs), dans 11 % des cas.

Nous avons trouvé deux fois des tumeurs, celles-ci étant le fait des formes myéloblastiques. La fièvre s'associe à des douleurs subjectives ostéoarticulaires dans 17,5 % des cas.

- D'autres symptomes (cutanés, thoraciques, rénaux, abdominaux et Oto-Rhino-Laryngologiques) se voient dans 30,4 % des cas.

Le tableau IV indique les signes cliniques au moment du diagnostic pour chaque type cytologique.

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Fièvre	29 (61,5 %)	79 (75,9 %)	72 %
Adénopathie	31 (70,4 %)	59 (56,7 %)	67,5 %
Hémorragie	24 (54,5 %)	65 (62,5 %)	60,1 %
Splénomégalie	22 (56,4 %)	39 (41 %)	41,2 %
Hépatomégalie	17 (45,9 %)	33 (35,4 %)	38,4 %
Douleurs ostéo-art.	8 (18,1 %)	26 (25 %)	23 %
Signes Buco-pharyngés	5 (10,1 %)	20 (19,2 %)	16,8 %
Signes neuro-ophtal	2 (4,5 %)	16 (15,4 %)	12,2 %
Doul.Os.prov.Tumeurs	3 (8,1 %)	8 (8,6 %)	8,2 %
Autres symptomes	12 (27,2 %)	33 (31,7 %)	30,4 %

TABLEAU IV - SIGNES CLINIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

b) - Liquide céphalo rachidien

Une ponction lombaire a été faite à titre systématique au cours de la première poussée chez 48 malades. Elle a montré un liquide céphalo rachidien normal : 31 fois (60 %) et des éléments nucléés : 17 fois (40 %) parmi lesquels dans trois cas des blastes purent être identifiés.

L.C.R.	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Normal	15	16	31
Nucléés non identifiés	4	10	14
Blastes	0	3	3
Nombre de cas	19	29	48

TABLEAU V - MODIFICATIONS DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

c).- Examen du fond d'oeil.

Il a été étudié chez 34 malades (LAL + LAM) il n'a été normal que chez six d'entre eux. Dans les autres cas on a observé essentiellement des aspects hémorragiques ou anémiques, mais jamais des signes parfois décrits comme spécifiques (infiltrats leucémiques)

Fond d'oeil	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Normal	1	5	6
Anormal	6	22	28
Nbr.de cas	7	27	31

TABLEAU VI.- Modifications du fond d'oeil.

-=.oOo.=-

2°.- Leucocytes.

A.- Taux de leucocytes.

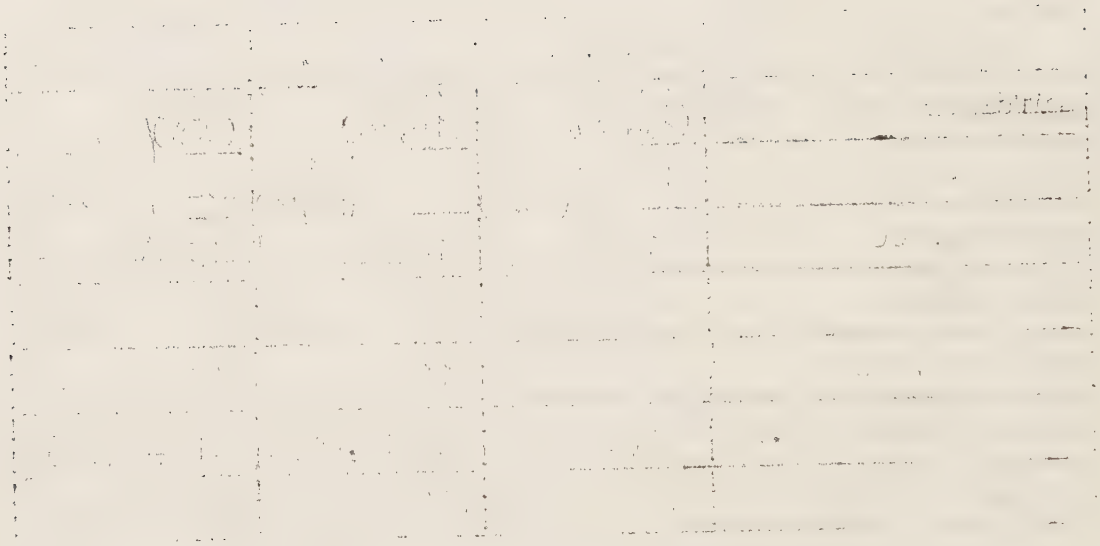
Cette donnée figure dans 145 observations et nous avons relevé : une leucocytose supérieure à 100.000 par m/m3 : 31 fois (soit 21,3 %), inférieure à 20.000 par mm3 : 74 fois (soit 51 %), une leucopénie (moins de 4 000 par mm3) : 29 fois (soit 20 %).

Le tableau VIII précise cette répartition pour chaque type cytologique.

Leucocytes	L.A.L.		L.A.M.		TOTAL	
Inférieures à 4000 mm3	12 (27,2%)	24 (54,5)	17 (16,8%)	50 (49,5%)	29 (20%)	74 (51%)
4 à 10.000	11		21		32	
10 à 20.000	1		12		13	
20 à 50.000	5		20		25	
50 à 100.000	4		11		15	
Supérieures à 100.000	11(25 %)		20(19,8%)		31 (21,3%)	
Nombre de cas	44		101		145	

TABLEAU VIII.- Leucocytose

Les formes leucopéniques et hyperleucocytaires semblent proportionnellement plus fréquentes dans les L.A.L. que dans les L.A.M. mais cette donnée n'est pas statistiquement significative ($P < 0,05$).



B. - Taux de leucoblastes

Il est chiffré dans 142 observations. Il est nul dans 8 (soit 5,6 %), et 28 fois (19,7 %) il est considérable, supérieur à 100.000 blastes/mm3.

Le détail de ces données figure dans le tableau IX.

Blastes (Sang)	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
0	3	5	8 (5,6 %)
Moins de 4.000	17 (40,4 %)	28 (28 %)	45 (31,6%)
4 à 10.000	3	16	19
10 à 20.000	2	10	12
20 à 50.000	3	17	20
50 à 100.000	4	6	10
Plus de 100.000	10 (23,8 %)	18 = 18 %	28 (19,7%)
Nombre de cas	100	42	142

TABLEAU IX - Leucoblastose sanguine

Un envahissement leucoblastique sanguin massif ou au contraire une leucoblastose modérée (moins de 4.000/mm3) ou nulle, apparait plus fréquent dans les LAL que dans les LAM mais cette différence n'est pas statistiquement significative (à $P < 0,05$).

Taux de Plaquettes	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
0	1	2	3
0 à 50.000/mm3	18	45	63
50 à 100.000 "	4	21	25
100 à 200.000 "	2	8	10
Plus de 200.000"	10	15	25
Nbr. de malades	35	91	126

66 (52,3%)

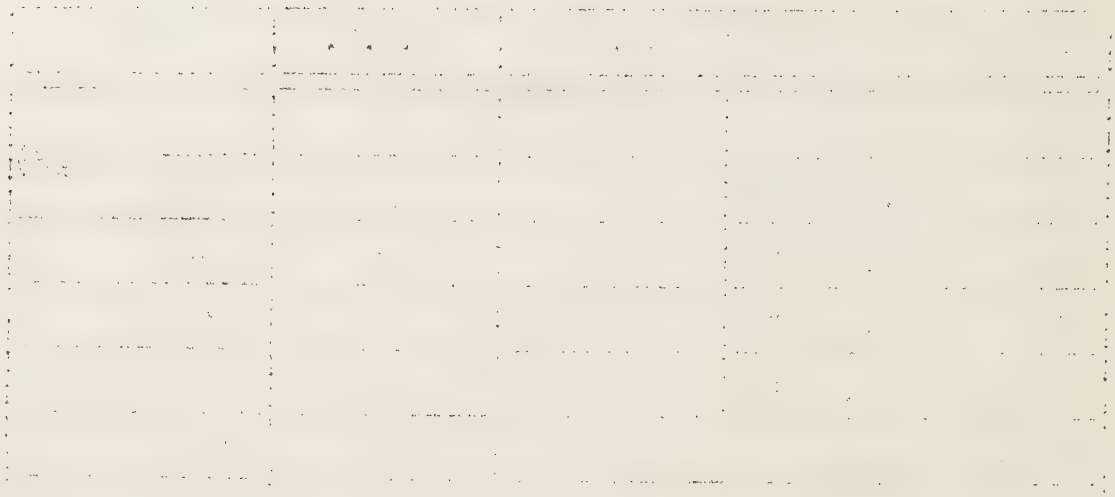
TABLEAU XI .- Taux des plaquettes dans les deux types de L.A.

Plus d'un malade sur deux présente au moment de l'hospitalisation une thrombopénie sévère inférieure à 50.000/mm3 et cela quel que soit le type cytologique considéré.

b).- La moëlle osseuse.

1°.- La leucoblastose médullaire.

Toujours présente, mais chiffrée seulement dans 88 observations la leucoblastose médullaire est supérieure à 80 %:51 fois (soit 57,9 %) inférieure à 30 %:8 fois (soit 9 % des cas). Elle est comprise entre 30 et 80 %: 29 fois (soit 32,9 %).



Blastes M.O.	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
10 - 19 %	1	3	4
	2(6,4%)	6(10,5%)	8(9%)
20 - 29 %	1	3	4
30 - 39 %	2	4	6
40 - 49 %	0	3	3
50 - 59 %	4	5	9
	9(29,03%)	20(35,08%)	29(32,9%)
60 - 69 %	0	2	2
70 - 79 %	3	6	9
80 - 89 %	6	10	16
	20(64,5%)	31(54,3%)	51(57,9%)
90 - 99 %	14	21	35
Nombre de malades	31	57	88

TABLEAU XII.- Leucoblastose Médullaire dans les deux types cytologiques.

Au premier examen l'envahissement leucoblastique de la moëlle osseuse est massif chez plus d'un malade sur deux, cela quelque soit le type cytologique.

2°.- La Myelopoïese normale.

A.- L'Erythroblastose médullaire.

Elle a été chiffrée dans 68 observations; elle est inférieure à 20 % des éléments nucléés dans 79,4 % des cas et inférieure à 10 % dans 57,3 % des cas. On ne constate pas de différence notable entre les deux types cytologiques.

Erythroblastes Méd.	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
0 - 9 %	14 17 - (77,2 %)	25 37 - (80,4 %)	39 54 - (79,4 %)
10 - 19 %	3	12	15
20 - 29 %	33	7	10
30 - 39 %	1	0	1
> 40 %	1	2	3
Nbr. de cas	22	46	68

TABLEAU XIII.- Erythroblastose Médullaire dans les deux types Cytologiques.

Les taux les plus élevés concernent des malades atteints d'érythroleucose (deux cas, érythroblastose supérieure à 50 %).

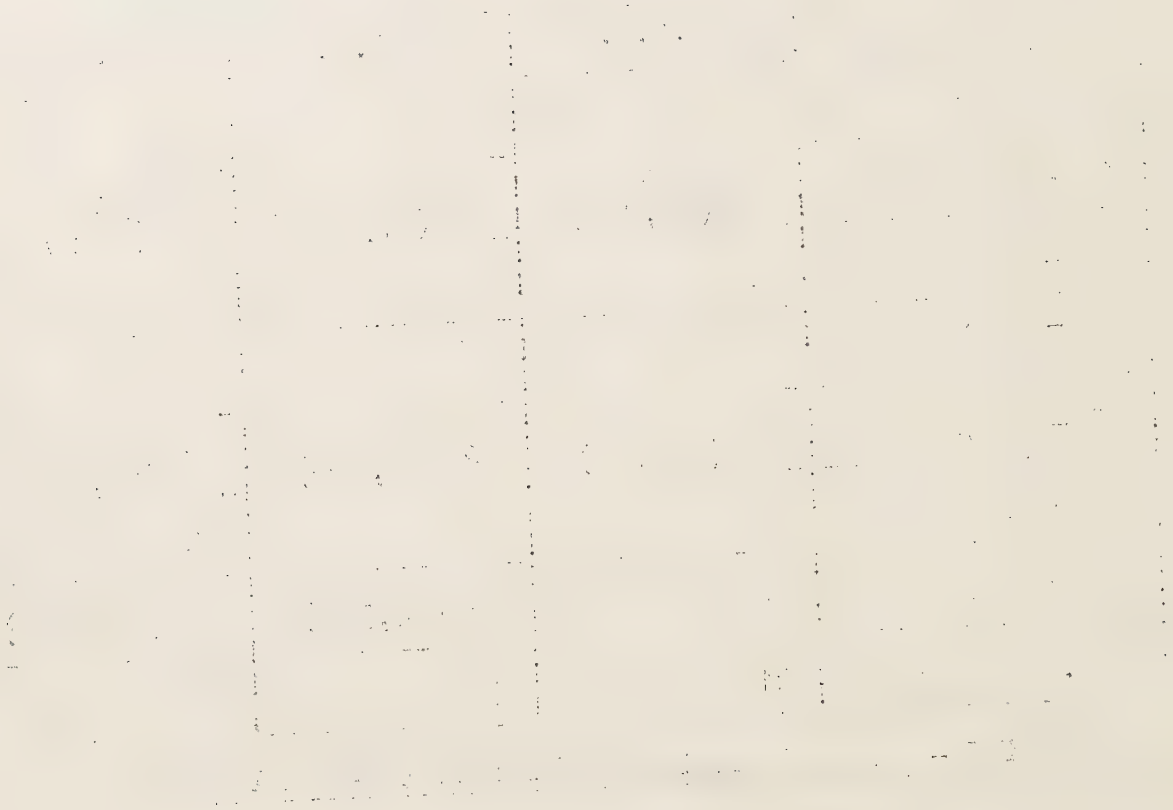
B.- GRANULOPOIESE.

Elle a été chiffrée dans 65 observations; 54 avaient moins de 30 % d'éléments granuleux dans leur moëlle osseuse (soit 83%), 9 (13,8 %) avaient un taux entre 60 et 30 %, 2 avaient un taux supérieur à 60 %.(Tableau XIV).

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
0 - 9 %	16	25	41
10 - 19 %	1	7	8
	20 (95,2 %)	34 (77, 2 %)	54 (83 %)
20 - 29 %	3	2	5
30 - 39 %	0	3	3
40 - 49 %	1 (4,7 %)	3 (18,1 %) 8	4 (13,8 %) 9
50 - 59 %	0	2	2
60 et plus	0	2 (4,5 %)	2 (3,07 %)
Nbr. de malades	21	44	65

TABLEAU XIV - TAUX DES ELEMENTS GRANULEUX DANS LA MOELLE OSSEUSE.

Huit sur dix des malades, quel que soit le type cytologique de leur leucémie, avaient donc une granulopoïèse diminuée de plus de la moitié, ce qui correspond à l'envahissement blastique.



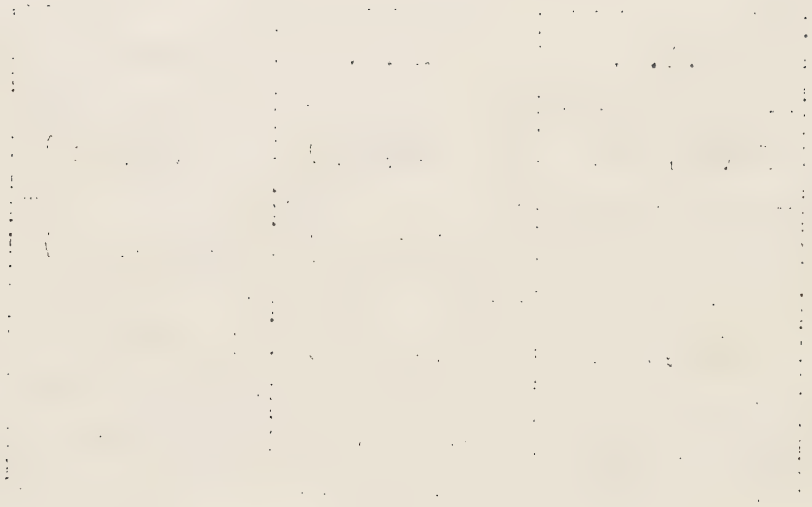
C. - Thrombocytopoïèse

Sur 77 frottis médullaires revus, 19 seulement (5 LAL et 14 LAM) soit le quart, comportaient la présence de Mégacariocytes.

Cette donnée est à rapprocher de la Thrombopénie périphérique sévère rencontrée plus d'une fois sur deux (cf tableau XI).

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Mégacariocytes +	5 (22,7 %)	14 (25,4 %)	19 (24,8 %)
Mastocytes +	0	3 (5,4 %)	3 (3,8 %)
Plastocytes +	5 (22,7 %)	14 (25,4 %)	19 (24,6 %)
	Sur 22 cas	Sur 55 cas	Sur 77 cas

TABLEAU XV - Mégacariocytes - Mastocytes et Plasmocytes médullaires dans les deux types cytologiques de leucémie aiguë.



3°.- PLASMOCYTOSE, MASTOCYTOSE.

Sur les 77 prélèvements, on a observé une Mastocytose dans trois cas de L.A.M. et une plasmocytose modérée dans 19 cas (5 L.A.L. et 14 L.A.M.) soit 25 % des cas. Cette plasmocytose est peut être à rapprocher du fait que ces malades ont un taux le plus souvent normal, ou quelques fois élevé d'immuno-Globulines (cf.: Tableau XVII).

c/ Répartition des groupes sanguins

Le tableau suivant indique la répartition des groupes sanguins dans une population de 134 malades. Pour chaque type cytologique, la proportion des maladies d'un groupe sanguin donné est à peu près équivalente.

GROUPES	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
A +	13 — (34,1%)	28 — (33,3%)	41 — (33,5%)
A -	1	3	4
B +	8 — (19,5%)	18 — (22,5%)	26 — (21,6%)
B -	0	3	3
0 +	14 — (41,4%)	33 — (40,8%)	47 — (41,4%)
0 -	3	5	8
AB +	1 — (4,8 %)	2 — (3,2 %)	3 — (3,7 %)
AB -	1	1	2
RHESUS NEGATIF	5 (12,1%)	12 (12,9%)	17(12,7%)
TOTAUX	41	93	134

TABLEAU **XVI.**- Groupes sanguins dans les deux types Cytologiques.

Par comparaison, voici la répartition des groupes sanguins établie au Centre de Transfusion sanguine d'Alger sur plusieurs dizaines de milliers de prélèvements (BENABADJI).

0 = 43,39 % - A = 33,98 % - B = 17,49 % - AB = 5,05 % - RHESUS NEGATIF = 7,89 %.

IV/-ETAT IMMUNOLOGIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Cette étude n'a pas été systématique. Dans un nombre variable d'observations, ont été étudiés :

- L'hypersensibilité immédiate, de façon statique, en appréciant le taux des Anticorps circulants
- L'hypersensibilité retardée en provoquant une réaction (à la tuberculine).
- Parmi les facteurs non spécifiques; le complément ou alexine, identifié à son troisième chaînon.

a).- Les anticorps circulants peuvent être appréciés en electrophorèse classique (gammaglobulines) et avec plus de précision en immunoélectrophorèse (qui différencie les classes d'immunoglobulines:IgG, IgA et IgM).

Les gammas globulines ont été étudiées dans 40 cas. Elles sont normales 16 fois, diminuées 6 fois, augmentées 13 fois.

Les Ig - sont augmentées dans 21 cas (il s'agit dans la règle, d'IgG et/ou d'IgM)diminuées dans deux cas, normales dans 11 cas sur 34 observations.

GAMMAS GLOBULINES (Electrophorèse sur acétate de cellulose)			
	L.A.L.	L.A.M.	LAL + LAM
Normales	10	6	16
Diminuées	4	2	6
Augmentées	5	13	18
Total	19	21	40

IMMUNOGLOBULINES (Immunoelectrophorèse)			
	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Normales	8	3	11
Augmentées	8	13	21
Diminuées	1	1	2
Total	17	17	34

TABLEAU XVII :- Les Anticorps circulants.

b).- La réactivité cutanée tuberculinique

Est connue chez 92 malades; elle a été positive dans 23 cas, négative dans les 69 autres.

I.D.R.	L.A.L.	L.A.M.	Total
Positive	6	17	23
Négative	20	49	69
	Sur 26 cas	Sur 66 cas	Sur 92 cas

TABLEAU XVIII .- I.D.R. Tuberculinique.

c) - Le complément

Identifié à son troisième chaïnon C'3 peut être apprécié par l'immunoelectrophorèse de GRABAR et WILLIAMS. Cette fraction migre avec les bêta-globulines. Quand le sérum est frais, c'est la bêta-1-C globuline; quand le sérum vieillit, elle subit des modifications et devient la bêta-1-A globuline. C'3 est normal dans 22 cas, augmenté dans 7 cas, diminué dans 5 cas (Tableau XIX).

C'3	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Normal	12	10	22
Augmenté	3	4	7
Diminué	2	3	5
	Sur 17 cas	Sur 17 cas	Sur 34 cas

TABLEAU XIX - LE COMPLEMENT

---oOo---

III TRAITEMENT

I/ - MODALITES THERAPEUTIQUES

a) - Traitement anti-leucemique

1°) - traitement d'attaque

2°) - traitement d'entretien

b) - Traitement symptomatique

II/ - TOLERANCE DU TRAITEMENT ANTI-LEUCEMIQUE

III/ - ACTIVITE DU TRAITEMENT ANTI-LEUCEMIQUE

a) Résultats globaux du traitement d'attaque

b) Analyse de ces résultats

1°) - L.A.M.

2°) - L.A.L.

c) Influence des réinductions systématiques sur la durée de la rémission.

I/ - LES MODALITES THERAPEUTIQUES

a) Traitement anti-leucémique proprement dit :

Les traitements appliqués ont été extrèmement variés, en fonction de l'état de chaque malade, en fonction des possibilités d'approvisionnement en antimitotiques et en fonction des résultats observés.

I°/ - Traitement d'attaque : Un premier bilan thérapeutique a été dressé en 1966 (MESSERSCHMITT) Depuis Janvier 1963 jusqu'à Mars-Avril 1966, les traitements d'attaque comportaient une Chimiothérapie modérée :corticoïdes isolés pour les LAL, methotrexate ou purinethol associé aux corticoïdes dans les LAM. Devant la très mauvaise qualité des résultats observés, il fut décidé à partir de Mai 1966 de recourir à une polychimiothérapie simultanée. Le traitement d'attaque a comporté alors quatre groupes de modalités différentes. Seuls sont d'importance comparable les chimiothérapies isolées (corticoïdes ou autres) et les polychimiothérapies simultanées (Prednisone + Oncovin - V.A.M.P.). La Rubidomycine n'a été employée qu'en cas de résistance à toutes les autres drogues disponibles.

../..

Les doses utilisées ont été en général, pendant la Ière période (1963-1966) les suivantes :

- Prednisone : 1 à 2 mg/Kg/J per os dans les LAL
  20 à 40 mg/j dans les LAM
- Purinethol : 2,5 mg/Kg/j per os
  rarement 5 mg/Kg dans les LAM
- Méthotrexate : 2,5 à 7,5 mg selon le poids dans les LAM

Pendant la période suivante, les doses prescrites ont été généralement les suivantes (aux adaptations près que nécessitait l'évolution hématologique) :

I/ LAL : Oncovin 2 mg/m2/semaine par voie I.V.
+ Prednisone 90 mg/m2/jour ou 3 mg/Kg/jour per os

2/ LAM : Prednisone 90 mG/m2/jour ou 3 mg/Kg/jour per os
+ Vincristine 1 mg/m2/semaine par voie I.V.
+ Purinethol 1,25 mg/m2/jour per os
+ Méthotrexate 15 mg/m2 deux fois par semaine par voie intra musculaire ou 5 mg par m2/jour per os

3/ La rubidomycine a été employée selon deux techniques :

- injection de 2 mg/kg/jour pendant 3 à 4 jours (JACQUILLAT 1966)
- ou injection de 1 à 2 mg tous les quatre jours en fonction de l'état hématologique et de la persistance de blastesdans la moêlle (DREYFUS 1968).

../..

2°/ Traitement d'entretien : Il a comporté pendant les trois premières années l'administration de méthotrexate ou de purinethol per os. Par la suite, cette attitude fût légèrement modifiée :

I/ - Certains malades ont reçu du méthotrexate par voie intramusculaire, deux fois par semaine à la dose de 30 mg/m2 en raison de la longue durée des rémissions obtenues par cette méthode (Acute Leukemia group B 1965). Malheureusement ce traitement est extrêmement onéreux et seuls les malades bénéficiant d'une assurance maladie pouvaient en supporter le prix (60 DA par semaine pour un enfant de 30 Kgs).

2/ - A partir d'Octobre 1967, la technique des réinductions systématiques proposée par JACQUILLAT et Coll.(1968) a été adoptée. Cette méthode consiste à renouveler le traitement d'attaque pendant deux semaines à des intervalles de temps fixes - (I - 2 - 4 - 7 - 11 - 16 mois) dans le but de détruire les cellules leucémiques avant même que la rechute ne soit décelable par l'examen du sang périphérique et/ou de la moelle osseuse. Dans l'intervalle des réinductions, le traitement d'entretien (purinethol quotidien ou méthotrexate bihebdomadaire) est poursuivi. Pour éviter d'éventuelles résistances, le purinethol a été remplacé par l'endoxen au cours

../..

de la plupart des réinductions V.A.M.P.

LES TABLEAUX XX ET XXI COLLIGENT CES DIFFERENTES MODALITES THERAPEUTIQUES

Traitements appliqués	L.A.L		L.A.M		
	Ières Poussées	Rechutes	Ières Poussées	Rechutes	Total
Chimiothérapie modérée	14	2	64	11	91
Cortancyl + Oncovin	24	7	1	1	33
V.A.M.P.	2	2	25	7	36
Rubidomycine	1	3	10	3	17
Total	41	15	100	21	177

TABLEAU XX - TRAITEMENT D'ATTAQUE

- Le traitement d'entretien (tableau XXI) permet de comparer des cas avec réinduction systématique et des cas sans réinduction systématique :

Traitement Entretient	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
sans R.	3	16	19
avec R.	11	1	12
Total	14	17	31

TABLEAU XXI

../..

b) Le traitement symptomatique n'a guère été modifié depuis 1963 : les transfusions sanguines sont utilisées chaque fois qu'elles étaient indiquées pour amender l'anémie et compenser les hémorragies, les antibiotiques sont administrés lorsqu'il existe une hyperthermie même si le germe n'a pas été isolé (pénicilline, et/ou tetracyclines, colimycine).

Les transfusions leucocytaires et plaquettaires sont administrées aux malades aplasiés par la rubidomycine (cf tableau XXII) :

	1ères Poussées		Rechutes	
	L.A.L.	L.A.M.	L.A.L.	L.A.M.
Transfusions de sang	31	87	0	12
Transfusions de Plaquettes	1	0	0	0
Antibiotiques	30	81	4	17
Leucophèreses	1	5	3	1

TABLEAU XXII - TRAITEMENT NON SPECIFIQUE

../..

II/ - TOLERANCE DU TRAITEMENT

Les accidents therapeutiques figurent sur le tableau XXIII le nombre total de traitements a été de 177, le nombre total d'accidents a été de 50 (28 %). Ce total est légèrement inférieur à celui du tableau parce qu'un malade a fait à la fois une alopécie et un syndrome cushingoïde

Comme on pouvait s'y attendre, les aplasies forment plus de la moitié des accidents observés. La toxicité médullaire des chimiothérapies anti-leucémiques parait encore à l'heure actuelle, à la seule exception des corticoïdes, une condition de leur activité.

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
Aplasie	8	19	27
Accidents Bucco pharyngés	2	2	4
Accidents digestifs	3	7	10
Alopécie	3	0	3
Synd. Cushingoïdes	2	3	5
Troubles Neurologiques	1	1	2
Total	19	32	51

TABLEAU XXIII - ACCIDENTS THERAPEUTIQUES

../..

III/ - ACTIVITE DU TRAITEMENT

a) Résultats globaux : Sur l'ensemble des cures appliquées soit 177, nous ne considérerons que celles à qui un délai suffisant a été laissé pour agir, délai que nous estimons à tord ou à raison, de l'ordre de deux semaines. Nous excluons aussi les 13 cures de rubidomycine pour lesquelles nous n'avons observé qu'une rémission, ce qui s'explique en partie par le fait que cette drogue n'a été prescrite qu'après échec des autres drogues, chez des malades fatigués par un premier traitement lui même agressif, il reste alors 128 cures (LAL + LAM) dont :

	Chimiotherapie simple	Polychimiotherapie simultanée	Total
Rémission complète	18 (26 %)	31 (51 %)	49
Echec	50	29	79
Nombre de cas	68	60	128

TABLEAU XXIV - TRAITEMENTS (RESULTATS GLOBAUX)

- 68 ont comporté une chimiotherapie modérée et 60 une Polychimiotherapie simultanée. Dans le premier

../..

groupe, nous avons obtenu 18 rémissions complètes (26 %) contre 31 dans le deuxième groupe (51 %). Avec une Polychimiotherapie associée, on peut donc obtenir une rémission une fois sur deux; alors que pour quatre malades ayant subi une chimiotherapie modérée un seul fait une rémission. Il y a moins d'une chance sur 100 pour que ce résultat soit l'effet du hasard ($X^2 = 8,57; dl = 1; p < 0,01$).

b) Analyse des résultats

1°) Dans les L.A.M.

Sur 29 poussées traitées par une Polychimiotherapie, on observe 10 rémissions complètes soit 34,4 % et sur 54 poussées traitées par une chimiotherapie modérée, 16 rémissions complètes soit 28 %.

	Chimiotherapie simple	Polychimiotherapie simultanée	Total
Rémission complète	16 (28 %)	10 (34,4 %)	26
Echec	38	19	57
Nombre de malades	54	29	83

TABLEAU XXV - RESULTATS THERAPEUTIQUES DANS LES L.A.M.

Sur ce petit nombre de cas, la différence n'est pas statistiquement significative.

../..

2°) Dans les L.A.L.

Sur 31 cures de Polychimiotherapie associée, on observe 21 rémissions complètes (soit 67 %) et sur 14 cures de Chimiotherapie modérée, 2 remissions complètes (soit 14 %), le calcul montre qu'il y a moins d'une chance sur mille pour que cette différence soit l'effet du hasard.

	Chimiotherapie modérée	Polychimiotherapie associée	Total
Rémission complète	2 (14 %)	21 (67 %)	23
Echec	12	10	22
Total	14	31	45

TABLEAU XXVI - RESULTATS THERAPEUTIQUES DANS LES L.A.L.

c) Influence des réinductions systématiques

Le nombre de réinductions systématiques est trop petit pour qu'on puisse apprécier l'allongement de la rémission, le tableau XXVII donne cependant une indication en faveur de cette technique.

../..

Durée Rémission	Réinduction	Pas de Réinduction	Total
Plus de 1 mois	11	3	14
Plus de 2 mois	10	3	13
Plus de 3 mois	7 (63,6%)	1 (33,3%)	8
Plus de 6 mois	3	1	4
Plus de 1 an	1	0	1
Nombre total de cas	11	3	14

TABLEAU XXVII - REINDUCTION SYSTEMATIQUE DANS LES L.A.L.

(Dans les L.A.M., nous n'avons procédé qu'une fois à la réinduction systématique).

IV - E V O L U T I O N

I/ - LA PREMIERE REMISSION

a) Critères

b) Fréquence

c) Durée

II/ - LES RECHUTES

III/ - DUREE DE VIE A PARTIR DE LA DATE DU DIAGNOSTIC

Sans tenir compte du traitement appliqué, qui a fait l'objet du chapitre précédent, nous envisagerons ici l'évolution sous trois aspects : la première rémission, les rechutes (premières et suivantes) et la durée de vie globale. Il serait illusoire de systématiser les secondes rémissions étant donné le petit nombre de malades concernés.

I/ - LA PREMIERE REMISSION

a) - Critères : Dans nos observations, nous distinguons : la rémission complète et la rémission incomplète :

- La rémission complète est définie par la disparition des signes cliniques imputables à la maladie, la disparition des leucoblastes circulants, la disparition de l'envahissement blastique de la moelle osseuse (moins de 10 %). Ces critères sont analogues à ceux généralement adoptés (BISEL) mais moins sévères que ceux adoptés par MATHE.

- La rémission incomplète est définie par la persistance de l'envahissement leucoblastique médullaire plus souvent que sanguin.

b) - Fréquences : Globalement, nous observons 39 rémissions sur nos 148 malades (26,3 %) mais

cette fréquence varie beaucoup selon le type cytologique, et la plus grande gravité des LAM s'exprime par un pourcentage de rémission (20 rémissions, soit 19,2 %) plus faible que dans les LAL (19 rémissions, soit 43,1 %).

Le tableau XXVIII précise le caractère de ces rémissions et leur répartition selon le type cytologique. On notera qu'une rémission complète a été obtenue dans presque la moitié des cas des LAL et une fois sur sept seulement dans les LAM.

	L.A.L		L.A.M		TOTAL	
R.C.	18 (40,9 %)	19 (43,1%)	16 (15,3 %)	20 (19,2%)	34	39 (26,3 %)
R.I.	1		4		5	
Echec	25		84		109	
Total	44		104		148	

TABLEAU XXVIII : PREMIERE REMISSION

c) - Durée : Il est intéressant de connaître le temps que peut durer la première rémission obtenue chez les malades; la figure 2 indique le nombre

../..

de malades survivant au bout d'un mois, de deux mois, de trois mois, de six mois, de neuf mois et de plus de 1 an. On constate que la durée médiane pour l'ensemble des cas est environ de trois mois (entre deux et trois mois dans les LAM, entre trois et quatre mois dans les LAL).

Durée Ière rémission	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
plus de 1 mois	14 (93,3 %)	13 (76,4 %)	27 (84,3 %)
plus de 2 mois	13 (86,6 %)	10 (58,8 %)	23 (75 %)
plus de 3 mois	8 (53,3 %)	7 (41,1 %)	15 (46,8 %)
plus de 6 mois	4 (26 %)	3 (17,6 %)	7 (20,1 %)
plus de 1 an	1 (6 %)	2 (11 %)	3 (9 %)
	sur 15 cas	sur 17 cas	sur 32 cas

TABLEAU XXIX: DUREE Ière REMISSION

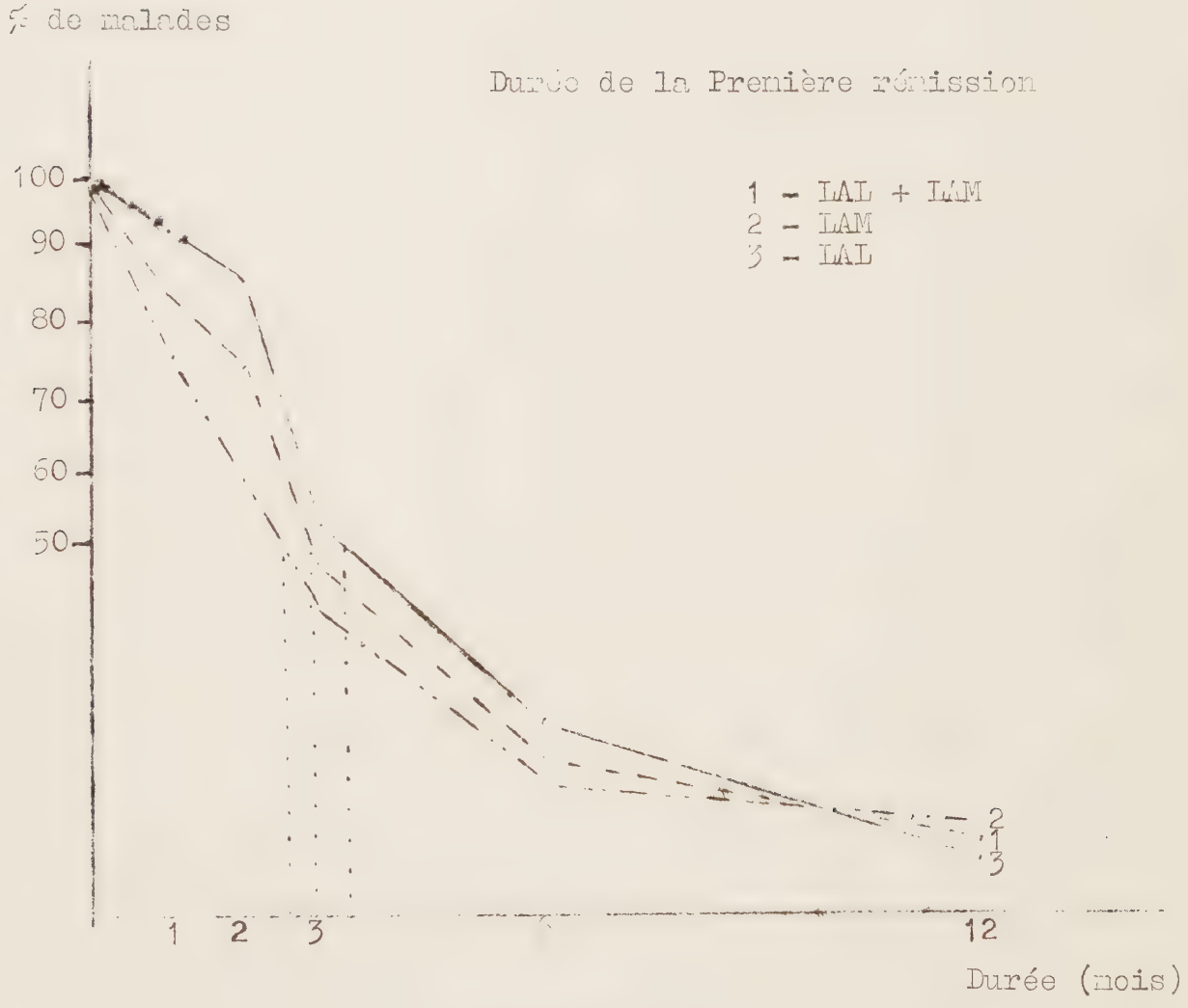

% de malades
Durée de la Première rémission
1 - LAL + LAM
2 - LAM
3 - LAL
100
90
80
70
60
50
1
2
3
12
Durée (mois)

FIGURE - 2

II/ - LES RECHUTES

Par analogie avec les critères de rémission, on peut considérer trois types de rechutes : les rechutes médullaires (envahissement blastique de l'ordre de 20 %), les rechutes sanguines (Leucoblastes dans le sang) et les rechutes cliniques (où s'ajoutent soit des symptomes fonctionnels, soit des signes hématopoiétiques). Il faut mettre à part un cas de LAL où les trois rechutes furent purement méningées. Ces rechutes purement méningées n'ont pas entrainé de signes cliniques elles ont été découvertes à l'occasion de Ponctions Lombaires faites à titre systématique.

Les modalités de ces rechutes figurent dans le tableau XXI.

RECHUTES	LAL	LAM	TOTAL
Médullaires	0	I	I
Sanguines	4	I	5
Cliniques	8	20	28
Méningées	3	0	3
	15	22	37

TABLEAU XXI - MODALITES DE RECHUTES
(Ières et suivantes)

Ces modalités ont été observées dans 37 cas de rechute
Etant donné que nous avons dénombré 59 rémissions (premières et suivantes) , il se trouve donc que 12 malades ont été perdus de vue alors qu'ils étaient en rémission.

III/ - DUREE DE VIE A PARTIR DE LA DATE DU DIAGNOSTIC -

Nous avons adopté comme date initiale celle du premier diagnostic hématologique certain, comme dans l'étude de Jean BERNARD et Coll (1964). La plupart des travaux prennent comme point de départ la date des premiers symptômes attribuables à la leucémie. Dans les conditions où nous avons hospitalisé nos malades, une telle attitude aurait été entachée d'erreur par suite de l'insuffisance des renseignements sur la période précédant le diagnostic hématologique.

Par ailleurs nous avons daté la fin de l'évolution d'après la date du décès des malades, lorsque celle-ci est connue. Lorsque le malade a été perdu de vue en cours d'évolution, la date du dernier examen hématologique et/ou clinique est prise en considération, quelque soit le stade évolutif à ce moment, qu'il s'agisse d'un malade en poussée ou en rémission. 46 malades ont été ainsi perdus de vue, dont, nous l'avons dit, 12 en rémission.

Dans tous les cas, la durée de vie que nous allons indiquer est donc inférieure à la durée de vie qui aurait été estimée à partir de la date de survenue de la maladie. De plus, pour ces 46 cas, l'appréciation abrège la durée réelle de vie puisque ces malades ont survécu après le dernier examen. Les chiffres cités sont donc inférieurs aux chiffres réels mais ils ont l'avantage d'être

../..

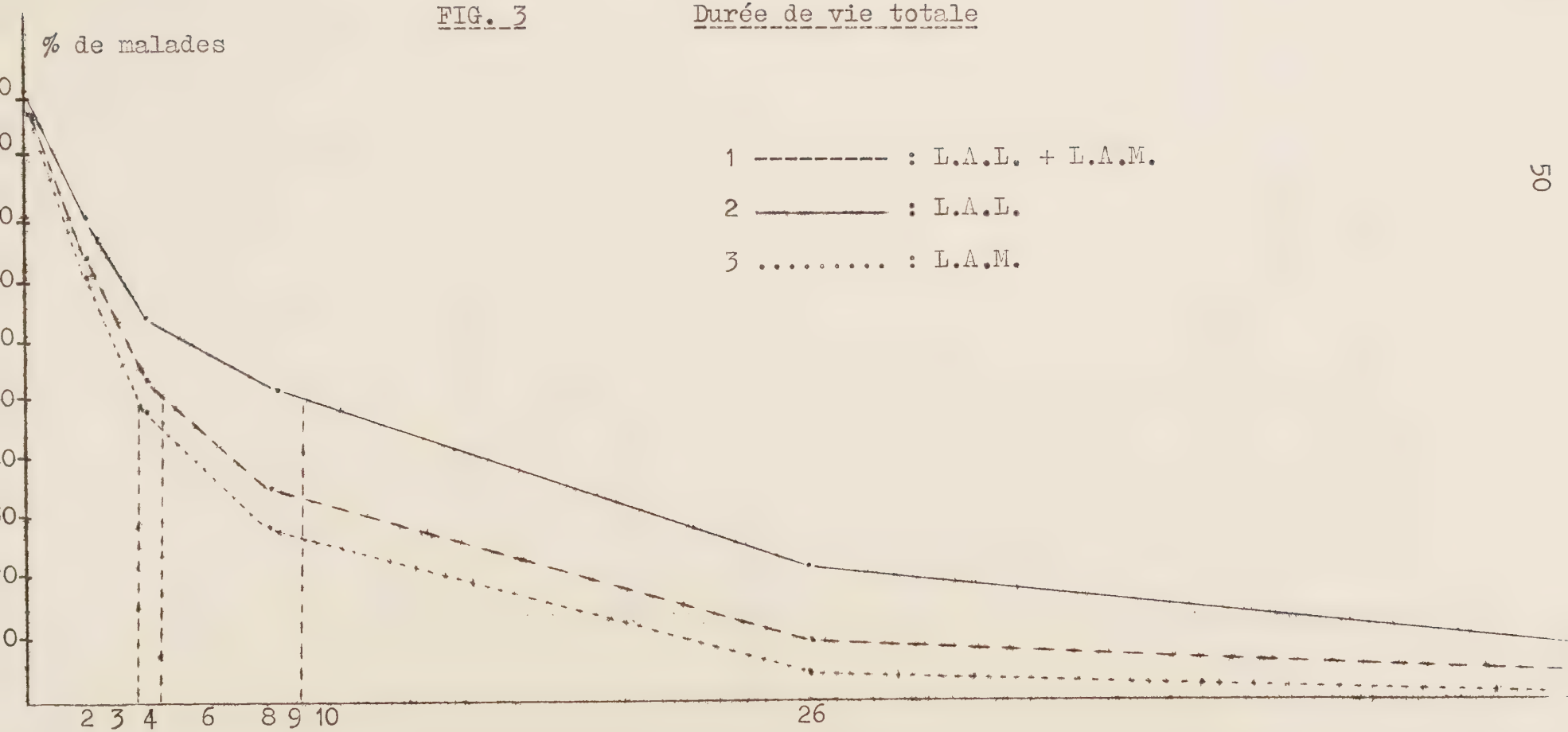
comparables entre eux, car ils sont strictement contrôlables puisqu'ils concernent des périodes encadrées par le prenier et le dernier examen du malade.

Cette durée de vie figure sur le tableau XXXI. La gravité exceptionnelle de l'affection s'y trouve confirmée, puisque au total la médiane de survie se situe entre quatre et cinq semaines pour l'ensemble des cas. Elle est nettement supérieure dans les L A L où elle se situe entre neuf et dix semaines que dans les L A M où elle se situe entre trois et quatre semaines.(fig : 3)

SURVIE	LAL + LAM	LAL	LAM
moins de 2 semaines	148	44	104
de 2 à 4 semaines	108 = 72,9 %	35 = 79,5 %	73 = 70,I %
de 4 à 8 semaines	77 = 52 %	28 = 63,6 %	49 = 47,I %
de 8 à 26 semaines	52 = 35,I %	23 = 52,2 %	29 = 27,8 %
de 26 à 52 semaines	15 = 10 %	10 = 22,7 %	5 = 4,8 %
plus de 52 semaines	6 = 4,I %	4 = 9,9 %	2 = I,9 %

TABLEAU XXXI : DUREE DE VIE

FIG. 3 Durée de vie totale



V/.- ETUDE DE QUELQUES CORRELATIONS

I/ -AGE ET TYPE CYTOLOGIQUE

II/ -FACTEURS CLINICO-BIOLOGIQUES INFLUENCANT LE PRONOSTIC.

a) Type cytologique

b) Facteurs généraux

1°.- Age

2°.- Sexe

c) Etat clinique initial

1°.- Hémorragies

2°.- Fièvre

3°.- Intumescence des organes Hématopoïetiques

d) Etat Hématologique initial

1°.- Erythrocytes, Leucocytes, Thrombocytes

2°.- Leucoblastose sanguine

3°.- Leucoblastose médullaire.

III/ -INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE

a) Traitement spécifique

1°.- L.A.M.

2°.- L.A.L.

3°.- Rubidomycine

b) Traitementd'entretien : Réinductions

c) Traitement symptomatique : transfusions

I/ - LE TYPE CYTOLOGIQUE :

Il est habituel de considérer les L.A.L. comme l'apanage de l'enfant et les L.A.M. comme particulières aux adultes (WINTROBE). Cette particularité ne se trouve pas aussi nettement dans notre série (Tableau XXXII).

	L.A.L.	L.A.M.	TOTAL
0 - 15 ans	19	29	48
Plus de 15 ans	25	75	100
Total	44	104	148

TABLEAU XXXII - AGE ET TYPE CYTOLOGIQUE.

Pour 48 enfants on observe 60,4 % de L.A.M. alors qu'on observe 75 % de L.A.M. pour 100 adultes. Cette différence n'est pas statistiquement significative au seuil de 5 % habituellement adopté ($X^2 = 3,28 - p < 0,05$). Toutefois, nous sommes là au seuil de signification : on a entre 5 et 10 % de chances de se tromper en affirmant que cette différence est significative. Autrement dit, la L.A.M. est plus fréquente chez l'adulte, en Algérie comme ailleurs, mais cette différence entre adulte et enfant est moins marquée qu'ailleurs.

Par contre le tableau XXXIII qui indique la répartition par sexe des L.A.L. et des L.A.M. ne montre aucune différence statistiquement significative.

S E X E	L.A.L.	L.A.M.	Total
Masculin	33	67	100
Féminin	11	37	48
Totaux	44	104	148

TABLEAU XXXIII- Sexe et Type.

-=.oOo.=-

II/ - LES FACTEURS INFLUENCANT LE PRONOSTIC

Pour éliminer l'influence de la plus ou moins grande rapidité d'action du traitement, nous n'avons conservé pour cette étude que les malades qui ont survécu au delà de la deuxième semaine; on suppose en effet qu'au bout de quatorze jours tous les malades ont commencé à bénéficier du traitement. Il reste ainsi 108 dossiers.

a) Le type cytologique

Est si fondamental que nous avons d'emblée distingué L.A.L. et L.A.M. Nous avons vu que la médiane de survie est plus longue dans les L.A.L. que dans les L.A.M., entre autres raisons, parce que le traitement y est plus actif.

b) Les facteurs généraux :

1°) - L'âge :

Dans notre série de 108 malades, 37 étaient âgés de moins de 15 ans, 71 de plus de 15 ans. Au bout de six mois, 13 enfants (soit 35,1 %) et 6 adultes (8,4 %) sont vivants. Le calcul statistique montre qu'il y a moins d'une chance sur cent de se tromper quand on affirme que les survies après six mois sont plus nombreuses chez les sujets de moins de quinze ans. (tableau XXXIV).

SURVIE	- de 15 ans	+ de 15 ans	total
moins de six mois	24	65	89
plus de six mois	13 (35,1%)	6(8,4%)	19
Total	37	71	108

TABLEAU XXXIV- Survie en fonction de l'âge.
(X2 = 12,53 : DL = 1 : P = 0,01)

2°.- Sexe.

La comparaison par sexe montre que 21 % des malades de sexe masculin survivent plus de six mois contre 15 % des malades de sexe féminin, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Tableau XXXV).

SURVIE	- de 6 mois	+ de 6 mois	Total
Sexe Masculin	55	15 (21 %)	70
Sexe Féminin	32	6(15,7%)	38
Total	87	21	108

TABLEAU XXXV .- Survie en fonction du sexe.

c).- Les facteurs cliniques inauguraux.

1°.- Les Hémorragies :

En groupant L.A.L. et L.A.M. on constate que la survenue initiale d'un syndrome hémorragique n'a

pas d'influence sur la survie au delà de six mois (Tableau XXXVI). La différence constatée sur le tableau n'a aucune signification statistique (X2 = 0,12 : DL = 1 : P = 0,90), il y a plus de 90 % de chance pour que la différence constatée à l'avantage des malades initialement hémorragiques soit purement fortuite.

SURVIE	- de 6 mois	+ de 6 mois	Total
Hémorragie +	55	14	69
Hémorragie -	32	7	39
Total	108	21	108

TABLEAU XXXVI - Incidence des Hémorragies sur la survie.

2° - Fièvre :

Il en est de même pour la fièvre; les effectifs sont trop petits pour se prêter à un calcul statistique valable.

3° - Adénopathie - Splénomegalie - Hépathomegalie - Tumeurs osseuses.

En ce qui concerne l'influence éventuelle sur le pronostic des adénopathies, d'une splénomégalie, ou d'une hépatomégalie (tableau XXXVII) les différences observées entre les malades ayant survécu plus de six mois et les autres n'ont aucune valeur statistique.

Des tumeurs osseuses, nous n'en avons observé que deux cas.

	Foie		Adénopathies		Rate	
	normal	augmenté	présentes	absentes	normale	augmentée
moins de 6 mois	47	31	44	43	29	58
plus de 6 mois	12	7	11	10	7	14
Total	59	38	55	53	36	72

TABLEAU XXXVII - Adénopathies - Splénomégalie - Hépatomégalie

d) - Etat hématologique initial :

1°) Le taux d'érythrocytes - de leucocytes et de plaquettes (tableau XXXVIII).

En ce qui concerne ces trois données, il ne semble pas qu'on puisse les incriminer dans notre série.

Le chiffre initial de leucocytose ne semble pas jouer un rôle important dans la survie puisque parmi 59 malades présentant un taux de G.B. inférieur à 20.000 il reste II, soit 18 % de survivants au bout de six mois contre huit, soit 16,3 % parmi les 49 cas ayant un taux supérieur à 20.000.

La répartition est telle que les effectifs théoriques (calculés) sont inférieurs à 10 mais supérieurs à 5. Sur ce petit échantillonnage on observe tout de même une répartition théorique très proche de la répartition observée, ce qui signifie que cette répartition observée

peut être le fait du hasard, autrement dit que la Leucocytose n'a pas de valeur franchement péjorative.

En ce qui concerne le taux des plaquettes, six malades sur 49, soit 12,2 % présentant au premier examen une thrombopénie sévère (inférieure à 50.000/mm3) ont survécu au delà de six mois, contre dix sur 46 présentant un chiffre de plaquettes supérieur à 50.000/mm3.

Il semble donc que plus le taux initial de plaquettes est bas, plus la survie est courte. Mais le calcul de X.2 effectué avec la correction de YATES montre que cette différence n'est pas statistiquement significative au taux de 5 %. Notre série est trop courte pour en tirer une conclusion définitive.

	SURVIE	- de 6 mois	+ de 6 mois	Total
HEMATOCRITE	HT < 20 %	15	7	22
	HT > 20 %	25	12	37
	Nbr. de cas	40	19	59
LEUCOCYTES	GB < 20.000	48	11	59
	GB > 20.000	41	8	49
	Nbr. de cas	89	19	108
PLAQUETTES	< 50.000	43	6 (12,2 %)	49
	> 50.000	36	10	46
	Nbr. de cas	79	16	95

TABLEAU XXXVIII. Hematocrite - Leucocytes - Plaquettes.

2°) Incidence de la leucoblastose sanguine

La comparaison de survie chez 45 leucémiques présentant une leucoblastose sanguine inférieure à 4.000/mm3 et 47 présentant une leucoblastose de plus de 10.000/mm3 montre qu'au bout de six mois, il reste 16 survivants (soit 35,1 %) appartenant au groupe des moins de 4.000 et neuf survivants appartenant au groupe de plus de 10.000 (soit 19,1 %).

Donc plus la leucoblastose sanguine est importante plus la survie est courte. Cette différence n'est pas significative au seuil de 5 % ($X^2 = 3,11$ - $0,10 < p < 0,05$) mais elle approche du seuil de signification : on a entre 5 et 10 % de chances de se tromper en affirmant qu'elle est significative.

	moins de 6 mois	plus de 6 mois	Total
Blastes < 4.000	29	16 (35,1 %)	45
Blastes > 10.000	38	9 (19,1 %)	47
Nombre de cas	67	25	92

TABLEAU XXXII - Leucoblastose sanguine.

3°) Influence de la leucoblastose médullaire sur la survie.

Dans un groupe de 68 malades :

- 26 avaient moins de 50 % de Blastes dans leur moëlle osseuse

- 52 avaient plus de 50 %.

Au bout de six mois, on trouve : 5 survivants soit 31,25 % parmi les moins de 50 % de Blastes dans la M.O. et 10 survivants parmi les autres soit 19,23 %.

Il apparait donc que plus l'envahissement leucoblastique médullaire est important plus la survie est courte. Mais la valeur statistique ne peut être rigoureusement appréciée en raison de l'échantillonnage trop petit. En effectuant la correction de YATES, on ne voit pas de différence réellement significative entre ces deux catégories.

SURVIE	- de 6 mois	+ de 6 mois	Total
Blastes > 50 %	42	10 (19,2%)	52
Blastes < 50 %	11	5 (31,25%)	16
Nbr. de cas	53	15	68

TABLEAU XXXX.- Influence de la Leucoblastose médullaire.

-=.oOo.=-

III/.- INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE

a).- Influence du traitement spécéfique.

Nous traiterons à part des cas de malades soumis à la rubidomycine.

1°.- Dans les Leucémies aigües Myelo-blastiques

Nous avons divisé nos malades en deux groupes le premier a subi un traitement associé (Type VAMP), le second a subi une Chimiotherapie modérée.

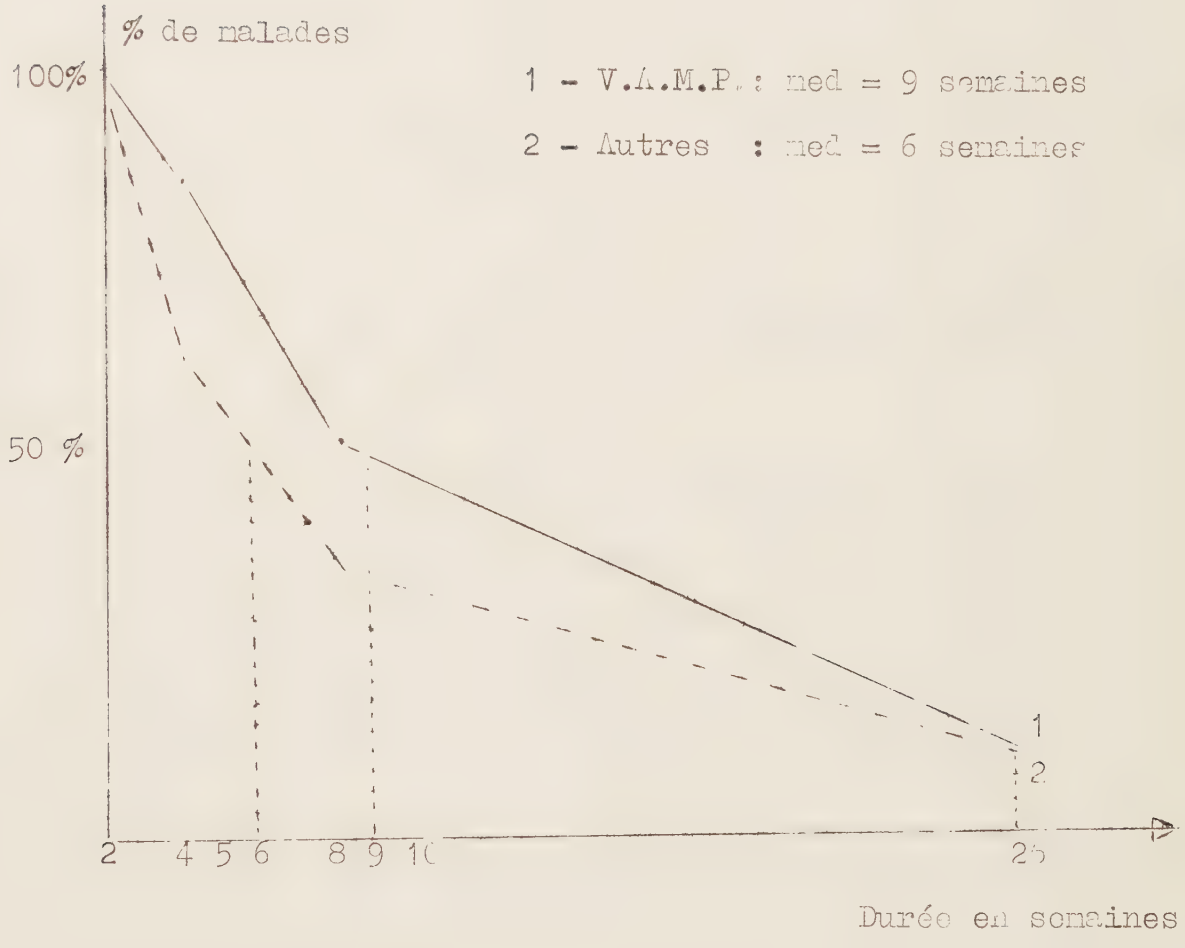
La figure quatre (4) indique graphiquement le nombre de malades survivants au bout de un, deux et six mois. On constate que si ces chiffres sont trop petits pour se prêter à un calcul d'ordre statistique, du moins apparait-il que l'éfficacité du traitement VAMP demeure supérieure à celle des autres traitements. La médiane de survie se trouve aux alentours de neuf semaines avec le traitement VAMP et six semaines pour les autres traitements(rappelons que pour l'ensemble des cas, y compris ceux qui ont été traités pendant moins de deux semaines, la médiane de survie est entre trois et quatre semaines). Au bout de six mois, le nombre de survivants est presque identique avec le traitement VAMP (11,7%) ou sans lui (10%).

2°.- Dans les L.A.L.

Nous avons divisé nos malades en deux groupes : le premier a subi un traitement initial par corticoïdes

FIG. 4

Durée de vie des L.A.M. traitées



et Oncovin, en cas d'échec le relais est pris par un traitement type VAMP.

La courbe de la figure cinq (5) indique une médiane de survie de 16 semaines avec le traitement corticoïdes + Oncovin et 15 semaines avec les autres traitements (rappelons que pour l'ensemble des cas y compris ceux traités pendant moins de deux semaines la médiane de survie se trouve entre neuf et dix semaines).

3°) - Essai du traitement par Rubidomycine :

(Cerubidine).

La Rubidomycine a été essayée chez cinq malades. Il s'agissait toujours de malades chimiorésistants et de malades en mauvais état général. Les aplasies ont le plus souvent emporté les malades. Sur 13 cures (rechutes comprises) une seule a été suivie d'une brève rémission.

b) - Influence du traitement d'entretien.

Nous avons utilisé la technique des réinductions systématiques douze fois. Cet effectif est trop petit pour se prêter à une investigation statistique. Parmi ces malades, six ont survécu plus de six mois au moment où ce travail a été arrêté (30 Mars 1969), et le diagnostic de

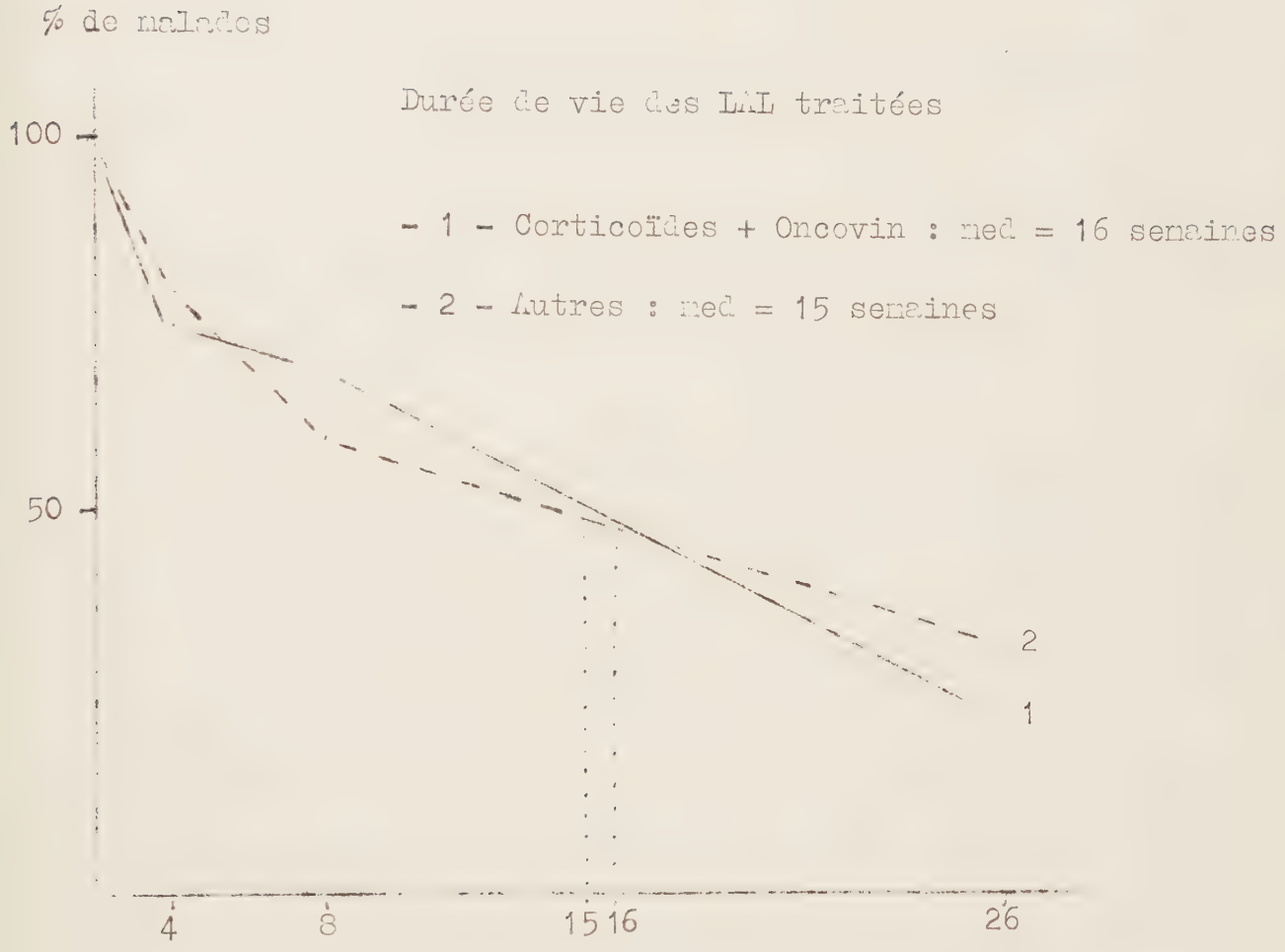

% de malades
Durée de vie des LAL traitées
100
50
- 1 - Corticoïdes + Oncovin : med = 16 semaines
- 2 - Autres : med = 15 semaines
2
1
4
8
15 16
26
Durée en semaines

FIGURE - 5

Leucémie avait été porté chez neuf malades encore en vie, respectivement depuis trois à vingt deux mois (cf figure 6). La valeur de cette technique ne peutêtre statistiquement prouvée mais l'impression d'ensemble est nettement favorable.

C).- Influence du traitement symptomatique:

Transfusions.

Il a été toujours le même, ce qui nous conduit à l'examiner en dernier lieu. Seules les transfusions sanguines ont été assez nombreuses pour mériter d'être citées.

87 de nos malades ont subi des transfusions de sang dans le but de corriger leur anémie durant le traitement. Chez 58 d'entre-eux nous n'avons pas réussi à dépasser un hématocrite de 20 %. Les 29 autres ont reçu du sang jusqu'à un taux d'hématocrite supérieur à 20 %.

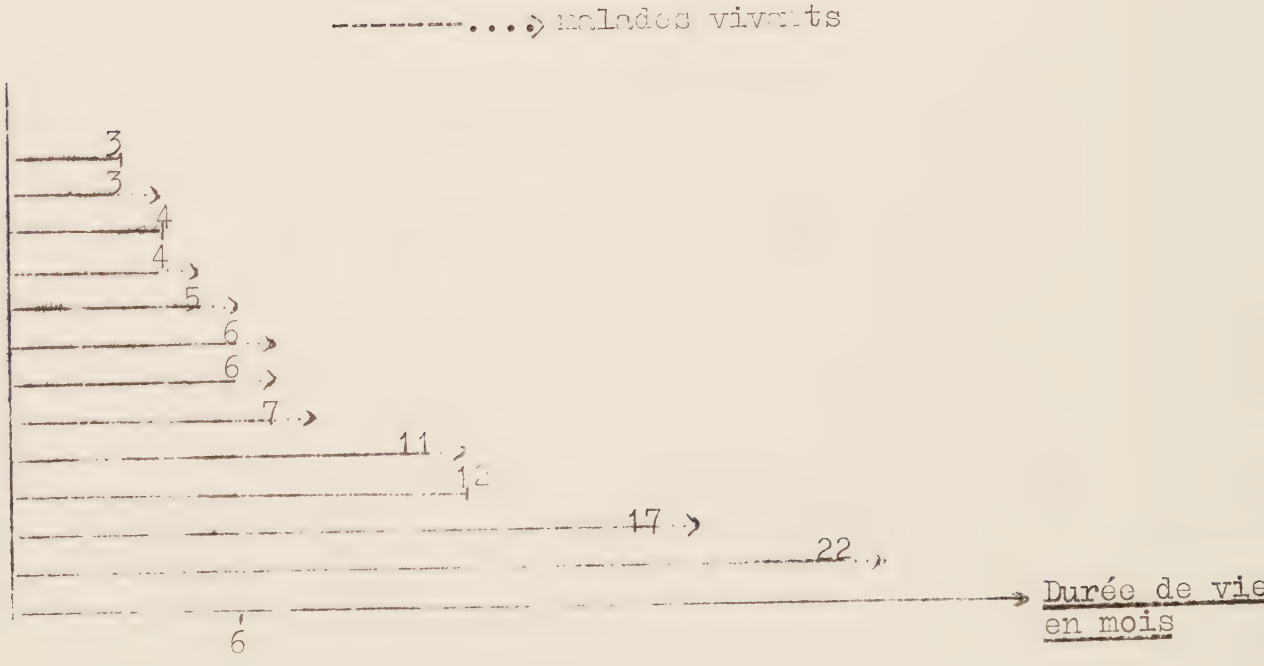
Dans le premier groupe, six ont survécu au delà de six mois soit : 10,3 %.

Dans le second groupe, huit ont survécu au delà de six mois soit : 27,5 %.

Il semble qu'il y ait un léger avantage dans le second groupe, mais les chiffres sont trop faibles pour permettre une appréciation statistique.

SURVIE	Transf. HT moins 20	Transf. HT plus 20	Total
moins de six mois	52	21	73
Plus de six mois	6(10,3%)	8 (27,5%)	14
Nombre de cas	58	29	87

TABLEAU XXXXII.- Influence des transfusions de sang.



Durée de vie des malades ayant subi des réinductions

FIGURE - 6

VI - DISCUSSION

I/ - HISTOIRE NATURELLE DES LEUCEMIES AIGUES

- remarques préléminaires sur les conditions de recrutement

a) Aspects étiologiques

- 1) Age
- 2) Sexe
- 3) Groupe sanguin

b) Aspects cliniques

- 1) Signes d'appel
- 2) Aspects cliniques
- 3) Aspects hématologiques
- 4) Aspects immunologiques

II/ - LES FACTEURS DE PRONOSTIC

III/ - TRAITEMENT

a) Intérêt du traitement symptomatique

b) Evolution des traitements spécifiques

c) Discussion de nos résultats

- 1) Toxicité
- 2) Taux de rémission
- 3) Durée de survie
- 4) Conclusion.

Nous discuterons plus particulièrement trois points pour comparer nos constatations à celles de la littérature.

1°) L'aspect des leucémies aiguës : ce qui nous permettra de dégager les traits particuliers à l'Algérie.

2°) Les facteurs de pronostic : qui peuvent être étudiés à partir de nos cas.

3°) Les problèmes thérapeutiques : qui se posent à nous.

I/ - HISTOIRE NATURELLE DES LEUCEMIES AIGUES

Il nous faut commencer par quelques précisions sur le recrutement de nos malades.

Nos malades viennent pour le plus grand nombre de la Région d'Alger 61,4 % (tableau III) et de Constantine (30,4 %). Les régions les moins représentées sont celles d'Oran (4,8 %) et du Sahara (1,3 %).

../..

Connaissant la répartition de la population en Algérie (chiffres du recensement de 1966) il nous apparait que l'Algérois est sur-représenté, l'Oranais sous-représenté, tandis que le pourcentage de ces cas originaires du Constantinois correspond au pourcentage de la population qui y réside. Ceci tient sans doute à plusieurs facteurs; le facteur distance joue probablement un rôle important mais non exclusif comme le montre l'exemple du Constantinois. Par ailleurs, le quadrillage sanitaire est plus lâche à mesure qu'on s'éloigne des centres importants, ce qui retentit sans doute sur le dépistage, enfin, l'existence de deux centres hospitaliers importants à l'Est et à l'Ouest explique encore l'origine de nos malades.

Par ailleurs, notre expérience ne recouvre pas l'ensemble des malades observés à Alger. Le centre Pierre et Marie CURIE et d'autres services de médecine, en particulier les services de Pédiatrie, hospitalisent un certain nombre de leucémies. Cette circonstance n'est pas d'une importance numérique telle qu'elle puisse modifier nos observations, à la notable exception de celles qui ont trait à l'âge des leucémiques.

../..

Le nombre de nos malades et l'imprecision de beaucoup de données ne nous ont pas permis d'étudier la possibilité de facteurs épidémiologiques, tels qu'ils ressortent d'enquêtes récentes (GUNZ 1968), selon lesquelles on pourrait retrouver un facteur épidémiologique au dessous de l'âge de 6 ans, mais non chez les leucémiques plus âgés.

a) Aspects étiologiques

1°) l'Age

En ce qui concerne l'âge des malades, les conditions administratives de leur recrutement rendent aléatoire toute comparaison. En effet, les enfants hospitalisés à la clinique hématologique le sont uniquement pour des hémopathies et surtout des hémopathies malignes alors que le recrutement des adultes est beaucoup plus large et beaucoup moins sélectif. Cette réserve faite, il convient de remarquer que le tiers des sujets atteints de leucémie aigüe a de 10 à 20 ans. Nous avons représenté côte à côte sur la figure 1 la pyramide des âges de la population Algérienne (données du recensement de 1966) et celle des âges de nos malades.

../..

On notera que les différences importantes entre les tranches d'âge de la population générale et de la population leucémique sont au dessous de 20 ans.

2°) Le Sexe

En ce qui concerne le sexe des malades, nous observons deux fois plus d'hommes que de femmes, ce qui est très différent des chiffres habituellement avoués. BOUSSER et Coll citent les proportions suivantes pour le sexe masculin 55 %, pour le sexe féminin 45 %. Cette différence n'est pas dûe au recrutement particulier de la clinique hématologique, qui hospitalise à peu près autant de malades de chaque sexe. Nous nous demandons si cette prédominance masculine est dûe à des circonstances purement pathologiques ou si elle ne relève pas d'autres facteurs sociologiques par exemple (pour diverses raisons, on peut penser que les sujets de sexe masculin sont hospitalisés plus aisément que les sujets de sexe féminin). Cette prédominance masculine contraste nettement avec les données de la littérature (DAMESHEK, BERNARD, WINTROBE etc...)

../..

3°) Groupe sanguin

La répartition des groupes sanguins des systèmes ABO et RHESUS n'offre pas de particularité notable. La faible différence observée dans le système Rhésus peut être l'effet du hasard.

b) Aspects cliniques

1°) Signes d'appel

Il nous semble que la fièvre est retrouvée comme signe d'appel plus fréquemment dans notre série que dans d'autres ; DALE (1949) observe 13 enfants avec rhinopharyngite ou angine sur 72 cas soit 18 % ; RODGERS (1951) observe 30 % de ses enfants fébriles ; GUNZ et HOUGH (1956) étudiant des malades adultes, âgés de plus de 50 ans, en comptent 8 sur 97 dont la maladie a été précédée par une "grippe" ; BOUSSER et Coll. (1960) sur 140 observations de leucémie aiguë chez l'adulte notent un syndrome infectueux dans 26 % et 9 % de pyréxies isolées. D'autres séries, plus rares, font état de chiffres comparables ou supérieurs à celui que nous observons (80 % des cas de LIGHTWOOD 1960).

../..

Les hémorragies sont retrouvées dans nos cas quatre fois sur 10; BOUSSER donne le pourcentage de 32 % (1966) mais d'autres auteurs donnent des pourcentages plus élevés 55 % chez l'enfant (GOLDHAMER et BARNEY 1935).73 % chez des malades en majorité adultes (KIRSHBAUM 1943).

L'intumescence des organes lymphoïdes est un signe d'appel assez fréquent dans notre série: 40 % dans les LAL et 15 % dans les LAM. Il s'agit d'un signe clinique, habituellement plus fréquent au moins chez l'enfant (75 % LIGHTWOOD).

Nous n'insisterons pas sur la fréquence relativement grande des formes à début neuro-ophtalmologique (18 cas) auxquelle est consacrée la thèse de KHITA (Alger 1969).

2°) Le tableau clinique au moment du diagnostic est souvent assez évocateur. La fièvre est le symptome le plus fréquent (7 sur 10) suivi par les adénopathies (67,5 %) et par les hémorragies (60,1 %) et une hépato-splénomégatie dans 40 % des cas.

../..

Il s'agit là du tableau clinique classique d'hémopathie maligne aigüe. La fièvre est le symptome que DALE (chez l'enfant) et GUNZ (chez l'adulte) observent dans 72 % des cas. J. BERNARD observe des pourcentages d'hémorragies, d'adénomegalies et de splénomégalie, analogues aux notres.

Cependant une série récente comme celle de BOUSSER (1966) ne mentionne la fièvre que dans 30 % des cas. Il est possible que les malades que nous voyons/souvent à l'hôpital dans un état plus grave que celui des malades hospitalisés dans d'autres pays.

arrivent

3°) Aspects hématologiques

Un fait massif est l'importance prise dans notre série par les LAM. Chez l'enfant, nous observons un taux de 60,4 %, ce très haut pourcentage contraste avec tous ceux que nous connaissons (cf WINTROBE, DAMESHEK et GUNZ etc), et nous paraît être une particularité importante des Leucémies aigües en Algérie. Elle explique en partie la très haute gravité du pronostic de cette affection dans notre pays.

../..

Les autres faits qui nous paraissent notables, sont l'importance de l'anémie et de la thrombopenie. 63,2 % de nos malades présentent une anemie grave avec un hématocrite inférieur à 20 %. BOUSSER et Coll. trouvent une anemie avec un taux de globules rouges inférieur à 2.000.000/mm3 dans 31 % des 140 cas; J. BERNARD rapporte le chiffre de 20 % dans une série de 256 cas publiée en 1964. L'état hématologique de nos malades est donc plus grave que celui des malades hospitalisés en France, ce qui tient peut être à un dépistage plus tardif.

La thrombopenie est fréquente et sévère puisque 52,3 % des malades ont moins de 50.000 et 71,3 % ont moins de 100.000 plaquettes par mm3 au moment du diagnostic. J. BOUSSER en rencontre 29,5 %, J. BERNARD trouve 70 % de malades ayant moins de 100.000 plaquettes. Connaissant l'influence du chiffre initial des plaquettes sur la survie, ceci peut impliquer un facteur de gravité supplémentaire.

Un dernier fait à noter est que le sang périphérique de nos malades était indemne de leucoblastes

../..

dans huit cas seulement. Ceci a pour corollaire que les leucémies aigües sont rarement vues au stade de leucose aleucémique en Algérie.

Cette particularité est-elle dûe à un dépistage tardif, conséquence des conditions socio-économiques qu'a connue l'Algérie durant cette période.

4°) Aspects immunologiques

Nous ne trouvons pas de grande différence entre les taux de réactivité tuberculinique dans notre série, comparés à ceux que citent MOKHTARI et Coll. (1967) en Algérie.

De même, les observations que nous pouvons faire concernant le taux des immunoglobulines rejoignent les conclusions de MILLER (1962) qui pense que les leucémiques sont de bons fabricants d'anticorps.

Il en est de même pour ce qui concerne le taux du complément sérique, qui n'a guère été étudié de façon systématique dans les leucémies aiguës (cf le travail de LIBANSKY, 1963).

../..

II/ - FACTEURS DE PRONOSTIC

Nous les avons classés (suivant en cela le plan de l'étude de Jean BERNARD et Coll., 1964) en facteurs généraux, cliniques et hématologiques. Le type cytologique est évidemment le facteur fondamental de notre étude; il ne fait que confirmer toutes les études semblables. Peut être faudrait-il aller plus avant dans la caractérisation cytochimique: les lymphoblastes à PAS(-) seraient de mauvais pronostic (LAURIE, 1968).

Parmi les facteurs généraux, comme il est habituel, le pronostic est plus réservé chez l'adulte que chez l'enfant. Dans l'étude citée de J. BERNARD, la trentaine apparait comme une charnière, au moins en ce qui concerne les LAL (5,6 mois de survie après 30 ans, 11 à 13 avant). Une donnée discordante est celle d'HARDISTY et TILL (1968) qui observent un pronostic plus sombre au dessous de 3 ans (8 mois de survie moyenne) qu'au dessus (16 mois).

../..

BOUSSER 1966, HARDISTY 1968) est considéré comme de mauvais pronostic lorsqu'il dépasse 20.000/mm3; nos propres constatations ne concordent pas avec celles de ces auteurs, peut être parce qu'elles portent sur un effectif réduit (19 malades ayant survecu plus de six mois). Le rôle de l'anémie est nul pour J. BERNARD, et nos propres constatations rejoignent les siennes; BOUSSER par contre attribue une certaine valeur pronostique à une anémie sévère. Le rôle aggravant de la thrombopénie semble réel quoique non prouvé statistiquement dans notre série, en accord avec celle de J. BERNARD, celle de BOUSSER et celle d'HARDISTY et TILL. La leucoblastose périphérique est de fâcheux pronostic, lorsqu'elle est importante, dans notre série comme dans toutes celles que nous avons citées.

Parmi les facteurs évolutifs, il nous parait utile de mettre à part la signification des localisations méningées. Nous en avons observé trois cas, mais cette complication mérite une attention particulière. HARDISTY et NORMAN

../..

qui ont étudié le problème de sa valeur pronostique en 1967 à propos de 50 cas, pensent que la méningite leucémique, quel que soit le moment où elle apparait, est un signe de mauvais pronostic.

III/.- TRAITEMENT

a).- Intérêt du traitement Symptomatique.

Le traitement Symptomatique peut entrainer un allongement de la durée de vie du malade. Dans un travail portant sur 334 observations, DHERS (1959) montre que l'évolution spontanée étudiée dans quinze cas est de six semaines tandis que la survie double avec un traitement symptomatique dans 92 cas.

Le seul fait de pouvoir lutter contre l'anémie par des transfusions, contre les hémorragies par des transfusions de plaquettes (DJERASSI 1963 - HERSCH 1965-HAN 1966) et contre l'infection par une antibiothérapie appropriée améliore considérablement l'état des malades (DAMESHEK 1964 - WINTROBE 1967). Ces techniques ont été recemment exposées au détail (TANZER 1968 a et b - SULTAN 1968 - THOMAS 1968 - LEVACHER 1968).

Dans cet ordre d'idées, il faut relever que notre traitement symptomatique a souvent été insuffisant. Les transfusions n'ont pas été toujours assez abondantes pour restaurer un taux d'hematocrite normal. Nous n'avons pu utiliser de transfusions de plaquettes que chez un malade. L'Antibiothérapie enfin a plus souvent été systématique que parfaitement adaptée à un germe isolé par le Laboratoire.

Il est possible que si les mesures d'ordre symptomatique s'améliorent, le pronostic des Leucémies aigües en Algérie s'en trouve lui-même légèrement amendé.

b).- Evolution des traitements spécifiques.

On sait qu'en 1948 le purinethol a été la première drogue à obtenir des rémissions complètes (FARBER). Depuis cette époque, les drogues antimitotiques se sont multipliées et la corticothérapie a prouvé son éfficacité. Il existe d'excellentes revues générales décrivant les techniques de traitements utilisés et il nous parait inutile d'y revenir (LEVY 1966), WINTROBE 1967, JAMES 1967 , HENDERSON 1968). Nous ne rappelerons que quelques travaux utiles à notre propos.

Les différents schémas thérapeutiques sont parfois difficiles à comparer entre-eux, ce qui rend nécessaire l'adoption de critères uniformes. Ceux que nous utilisons pour les rémissions ont été définis dans l'ouvrage de DAMESHEK et GUNZ (1964) et dans d'autres articles (BISEL 1956 - Cancer Chémorathy reports 1964). Ils sont basés essentiellement sur l'état clinique, l'étude du sang périphérique et celle de la moëlle osseuse.

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE a pour but d'obtenir une rémission aussi complète que possible et la plus longue possible

La Chimiothérapie modérée que nous avons utilisée de 1963 à 1966 (MESSERSCHMITT 1966) est celle que prô-

me encore un certain nombre d'auteurs. WINTROBE par exemple est fidéle à la corticothérapie isolée à faible dose (40 mg/m2) dans les L.A.L. et à une association de deux ou trois drogues dans les L.A.M. Il est certain que cette chimiothérapie modérée a donné de bons résultats dans certaines séries. Le Purinéthol en particulier s'est montré actif aussi bien pour prolonger des rémissions que pour traiter des rechutes dans les L.A.L. (ACUTE LEUKEMIA group B 1963); dans les L.A.M. de l'adulte, DAMESHEK et GUNZ (1966) ont obtenu chez neuf malades une survie médiane de 8,5 mois alors qu'elle était de quatre mois pour la totalité de la série; BEAN (1967) a obtenu des survies de 46 à 259 jours chez huit malades traités par purinéthol à forte dose.

Depuis une dizaine d'années environ, les schémas thérapeutiques des L.A. se sont compliqués et multipliés, mais on peut les schématiser de la façon suivante.

1°) - Dans les L.A.L., l'utilité de la vincristine n'est plus à démontrer (cf revue générale d'EVANS 1968 ou de KARON 1968). On obtient par elle peu de rémissions qu'avec les corticoïdes; elle n'a pas d'intérêt dans le traitement d'entretien. Aussi la tendance est-elle de l'utiliser dans le traitement d'attaque en association avec les corticoïdes, et le bilan de ce type d'association est très favorable aussi bien dans la première poussée où J. BERNARD obtient 84 % de rémissions (in thèse LEVY 1966) que dans les rechutes où l'on peut espérer plus de 50 % de rémissions.

(SUTOW 1968). Récemment, on a proposé d'ajouter à ces deux drogues (MATHE 1968 a) la Rubidomycine. Enfin un traitement complémentaire à visée immunologique est actuellement en cours d'essai (MATHE 1968 b). Ces différentes techniques obtiennent, dans les meilleurs statistiques, plus de 90 % de rémissions.

2°.- Le traitement des L.A.M. est plus décevant. Le tableau XXXXII emprunté à HENDERSON montre les différents schémas Thérapeutiques proposés et les résultats obtenus. Ce traitement fait appel aux principes suivants :

- utilisation de drogues nouvelles et agréssives, comme le méthyl GAG (LEVIN 1963) la cytosine-arabinoside (LEVY 1966) et la Rubidomycine (J.BERNARD 1968).

- Association de drogues selon des schémas variés (cf : tableau XXXXII).

Les résultats obtenus restent malgré tout en deça de ce que l'on obtient dans les L.A.L..Des traitements vigoureux ont pour contre-partie une toxicité non négligeable.

Drogues	Dose et voie d'Administration	Nombre de malades	Rémission complète	Médiane de Survie	Références
			%	jours	
Prednisone	40 mg/j/per os	39	15	7	Médical Research Council
6-mercaptopurine	2,5 mg/kg/j/p.o	71		61	Médical Research Council
	1,5/kg x 2/j p.o	31	10	84	Frei and co-workers
Methotrexate ...	5,0 mg/j/per os	34	3	56	Frei and co-workers
Methyl GAG	126-160 mg/m2/j I.V.	31	45	270	Levin and co-workers
Daunorubicine	60 mg/m2/j x 3-5 IV	48	41		Boiron and co-workers
Cytosine arabinoside	10 30 mg/24 h. perfusion	18	21		Ellison and co- workers
6-mercaptopurine Prednisone	2,5 mg/kg/j 40 mg/j	70		40	Médical Research Council
6-mercaptopurine Methotrexate	1,5 mg/kg x 2/j	36	8	98	Frei and co-workers
Cytosine arabinoside 6-thioguanine	3 mg/kg/j 2,5 mg/kg/j	36	50		Gee and co-workers
6-mercaptopurine 6-mercaptopurine riboside	200mg/m2 70mg/m2 /j 1-5	29	24		Freireich and Associates
Vincristine Prednisone 6-mercaptopurine Methotrexate	2 mg/m2 j 1 1000mg/m2 j 1-5 500 mg/m2 j 1-5 7,5 mg/m2 j 1-5	59	44	193	National Cancer Institute
Vincristine Prednisone 6-mercaptopurine Methotrexate	2 mg/m2 j 1 150 mg/m2 j 1-5 500 mg/m2 j 1-5 5 mg/m2 j 1-5	66	25		Henderson and Serpick

TABLEAU : Schéma thérapeutique et résultats (HENDERSON)

- LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN vise à prolonger le plus possible la rémission et la survie :

Il comporte soit l'administration des drogues les unes après les autres (ZUELZER 1964) soit l'administration d'une association de drogues (GEORGES 1968). Les résultats les plus probants semblent avoir été obtenus :

1°) - par l'utilisation du méthotréxate par voie parentérale deux fois par semaine (Acute Leukemia group b 1965) avec une médiane de survie de 17 mois dans cette étude.

2°) - par l'utilisation de réinductions systématiques (cf : JACQUILLAT 1968) avec de très longues survies (jusqu'à trois ans).

La durée des rémissions et la survie des malades se trouvent prolongées par ces deux méthodes.

c) - Discussions de nos résultats.

Nos propres observations peuvent être divisées en deux groupes comme nous l'avons exposé ci-dessus : les malades traités par chimiothérapie modérée et les malades traités par polychimiothérapie simultanée.

1°) - Dans les deux groupes, la toxicité n'a pas été très grande, à l'exception du groupe de malades traités par rubidomycine. Cette notion est importante étant

donné que la modicité de nos moyens de "réanimation hématologique" n'autorise pas l'emploi de traitements trop agressifs.

Les résultats d'un traitement antileucémique peuvent être appréciés en fonction des trois objectifs qu'on peut lui assigner, c'est-à-dire (LEVY 1966).

- Obtenir le plus grand nombre de rémissions possibles
- Allonger la durée de ces rémissions
- Obtenir de très longues survies.

Le troisième objectif n'est rempli que par hasard, en ce sens que les survies de plus de cinq ans sont le fait de malades de types cytologiques très divers qui ont subi des traitements très variés, et chez lesquels aucune systématisation n'a encore été réalisée (MURPHY 1968 - BURCHENAL 1968).

2°) - Le taux de rémissions que nous avons observé est très nettement à l'avantage d'une polychimiothérapie simultanée, lorsque l'on considère les deux groupes réunis. Mais ce progrés doit être considéré de façon critique, pour essayer d'apprécier les facteurs qui sont en cause. Tout d'abord, les L.A.L. ont nettement bénéficié de l'association corticoïde plus vincristine, l'amélioration du pronostic constatée dans les L.A.M. n'est pas significative statistiquement parlant. Ensuite, ce progrés

est sans doute dû en partie à l'augmentation des doses de corticoïdes employées dans les L.A.L.; bien que cela ne puisse être démontré à l'aide de notre série, qui est trop courte. Pour cela, J. BERNARD (in LEVY 1966) a bien montré la progression du taux de rémissions avec l'augmentation des doses. Il reste que le schéma actuellement employé dans les L.A.L. nous a permis d'obtenir 67 % de rémissions complètes. En ce qui concerne les L.A.M., nous avons appliqué une polychimiothérapie inspirée du traitement VAMP (THOMSON 1965); ainsi avons-nous obtenu un tiers de rémissions complètes.

Le traitement d'entretien comporte l'administration d'une drogue isolée (Méthotrexate ou Purinéthol) avec ou sans réinduction qui comportait un traitement identique au traitement d'attaque; le Purinéthol était parfois remplacé par l'Endoxen décrit comme actif dans les cas de L.A.L. (FURBACH 1966). A vrai dire, les réinductions dont le but est de prévenir la récidive, n'ont obtenu qu'un allongement de la durée de rémission; la rechute est inévitable. Le nombre d'observations est trop petit pour se prêter au calcul statistique; nous en avons retiré une impression favorable qui nous incite à poursuivre.

3°) - La durée de survie des malades a-t-elle été très modifiée par cette polychimiothérapie. Nous avons

déjà indiqué que dans la règle les chiffres indiquant la médiane de survie sont inférieurs aux chiffres réels, par suite des critères d'évaluation adoptés. Dans tous les cas on ne peut en discuter valablement étant donné le petit nombre d'observations dont nous disposons. Cependant, 50 % de l'ensemble des malades atteints de L.A.M. ont survécu entre trois et quatre semaines, alors que 50 % des mêmes malades traités par polychimiothérapie ont survécu neuf semaines. Par ailleurs, la médiane de survie des L.A.L. traitées par corticoïdes + Oncovin est supérieure à celle des L.A.L. traitées par corticoïdes seuls. Il y a donc une légère progression d'un type de traitement à l'autre, mais d'avantage de recul est nécessaire pour apprécier la valeur de cette affirmation.

4°) - Il nous paraît donc utile, dans les conditions où nous travaillons, de poursuivre dans cette voie de la polychimiothérapie, sans optimisme excessif. Les progrés sont discrets mais réels; ils permettent à beaucoup de malades de vivre quelques jours ou quelques semaines d'une vie familiale, et parfois scolaire ou professionnelle quasi-normale grâce à un taux plus élevé de rémissions et peut être grâce aux réinductions systématiques. Cette dernière technique de traitement a de surcroît l'avantage de permettre

une surveillance plus étroite du malade (on se rappelle que douze sur cinquante neuf malades en rémission ont été perdus de vue) et en particulier un meilleur dépistage des localisations méningées dont on pense actuellement qu'elles sont très souvent à l'origine des rechutes (TANZER 1968 c). Il demeure que le bénéfice escompté est modeste et que dans un cas donné il faut savoir ne pas s'acharner à appliquer une polychimiothérapie agressive lorsqu'elle n'obtient pas de résultat manifeste. L'expérience de DAMESHEK (1968) montre que sur onze malades atteints de L.A.M. et ayant survécu plus d'un an, quatre seulement avaient fait une rémission complète et huit vivaient sans avoir jamais connu de rémission complète, hébergeant une leucémie qui brulait à petit feu.

---oOo---

VII - C O N C L U S I O N S

1°) Nous avons colligé 148 observations de Leucémies aiguës hospitalisées entre 1963 et 1968 à la clinique hématologique du Centre Hospitalier et Universitaire d'Alger. Les malades provenaient en majorité du centre et de l'Est du Pays.

2°) Ces observations se répartissent en 44 LAL et 104 LAM (myeloblastiques plus rares formes myelomonocytaires); cette prédominance des L.A.M. est marquée chez l'adulte (75 %) mais existe aussi chez l'enfant (60 %). Le rapport entre malades du sexe masculin et malades du sexe féminin est de 1 : 2. Ces deux caractères; prédominance des formes myeloblastiques à tout âge, prédominance masculine, paraissent particuliers aux L.A. observées en Algérie.

3°) Au moment du diagnostic, le tableau clinique est relativement grave : hémorragies et fièvre apparaissent dans 60 et 70 % des cas, une anémie grave est observée dans 63 % des cas. Le diagnostic hématologique a été porté sur l'examen de sang périphérique dans 94 % des cas. La maladie est donc très rarement diagnostiquée à un stade précoce.

4°) Le traitement d'attaque a comporté : de 1963 à 1966, une chimiothérapie modérée; de 1966 à 1968 une polychimiothérapie (Prednisone + Oncovin dans les L.A.L.; VAMP dans les L.A.M.). La rémission est plus fréquemment obtenue avec cette deuxième méthode (50 % de rémission) qu'avec la première (26 %).

Cet avantage est statistiquement plus net dans les L.A.L. Le traitement d'entretien a comporté des "réinductions" systématiques qui semblent, sur les 12 cas observés, allonger la durée des rémissions.

5°) La survie des malades est courte. Elle est de quatre à cinq semaines pour 50 % des 148 malades. Cette survie est plus longue pour les L.A.L. que pour les L.A.M. Elle parait influencée par les modalités thérapeutiques dans les L.A.M., où 50 % des malades traités par polychimio-thérapie simultanée survivent plus de deux mois (35 % pour les autres malades).

6°) Une étude des facteurs influançant le pronostic, menée par comparaison avec d'autres études déjà publiées, montre que les facteurs défavorables sont le type (myeloblastique), l'âge (adulte) et le taux élevé de blastes dans le sang. Le rôle aggravant d'un syndrome hémorragique initial, décrit par ailleurs, n'est pas retrouvé ici. Le nombre de nos observations ne permet pas de porter une appréciation, statistiquement valable, sur le rôle d'autres facteurs : cliniques (adénopathies, hépato-splénomégalie, signes osseux) ou hématologiques (anémie, thrombopénie, hyperleucocytose).

---oOo---

B I B L I O G R A P H I E

ACUTE LEUKEMIA GROUP B

The effect of 6 - Mercaptopurine on the duration of steroïd - induced remissions in acute leukemia = a model for evaluation of other potentially useful therapy
Blood, 1963 - 21 - 699.

ACUTE LEUKEMIA GROUP B

New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia.
JAMA, 1965 - 194 - 75.

BEAN R.H.D.

The treatment of adult acute myeloïd leukemia with large doses of 6 - Mercaptopurine.
The med. J. Australia, 1967 - 54 - 335.

BENABADJI M.

Communication personnelle

BERNARD J.

La Rubidomycine
Actualités hematologiques ed par J.BERNARD 2 vol, 3.
(MASSON et Cie, Paris 1968).

BERNARD J. - BOIRON M. - JACQUILLAT Cl. et WEIL M.

Premiers résultats de l'Association du Methyl Glioxal bis et de la 6 - Mercaptopurine dans le traitement des Leucémies aigües granulocytaires.
Presse Médicale, 1964 - 72 - 807.

B I B L I O G R A P H I E

ACUTE LEUKEMIA GROUP B

The effect of 6 - Mercaptopurine on the duration of steroïd - induced remissions in acute leukemia = a model for evaluation of other potentially useful therapy
Blood, 1963 - 21 - 699.

ACUTE LEUKEMIA GROUP B

New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia.
JAMA, 1965 - 194 - 75.

BEAN R.H.D.

The treatment of adult acute myeloïd leukemia with large doses of 6 - Mercaptopurine.
The med. J. Australia, 1967 - 54 - 335.

BENABADJI M.

Communication personnelle

BERNARD J.

La Rubidomycine
Actualités hematologiques ed par J.BERNARD 2 vol, 3.
(MASSON et Cie, Paris 1968).

BERNARD J. - BOIRON M. - JACQUILLAT Cl. et WEIL M.

Premiers résultats de l'Association du Methyl Glioxal bis et de la 6 - Mercaptopurine dans le traitement des Leucémies aigües granulocytaires.
Presse Médicale, 1964 - 72 - 807.

BERNARD J. - BOIRON M. - MANUS A. - LEVY J.P. - BRIERE J et DUMONT J.

Etude des facteurs influençant la survie dans les leucémies aigües.
Schweiz. Med. Wschr, 1964 - 94 - 709.

BERNARD J. - BOIRON M. - JACQUILLAT Cl. - WEIL M.

Les Leucémies aigües granulocytaires
Société Médicale des Hôpitaux de Paris
1966 - 8 - 699.

BERNARD J. - BOIRON M. - JACQUILLAT Cl. - WEIL M. et NAJEAN Y.

Un nouvel agent actif dans le traitement des Leucémies aigües : la cytosine Arabinoside.
Presse médicale, 1966 - 74 - 799.

BERNARD J. - JACQUILLAT Cl. - BOIRON M. - NAJEAN Y. SELIGMAN M. et WEIL M.

Les très longues rémissions complètes des leucémies aigües.
Presse médicale, 1965 - 73 - 457.

BERNARD J. - SELIGMANN M. - TANZER J. - LAPRESLE J. BOIRON M. et NAJEAN Y.

Les localisations neuro-méningées des Leucémies aigües et leur traitement par les injections intra rachidiennes d'Amethopterine.
Nouvelle revue Française d'Hematologie
1962 - 2 - 812.

BESSIS M. et BERNARD J.

Remarquable résultat du traitement par exsanguino-transfusion d'un cas de Leucémie aigüe.
Bull et Mém. de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, 1947 - 63 - 28.

BISEL H.F.

Criteria for the evaluation of response to treatment in acute leukemia.
Blood, 1956 - 11 - 676.

BOUSSER J. - PIGUET H. et BERTHIER J.M.

La leucose aigüe de l'adulte.
I Etude clinique et hématologique à propos de 140 observations.
II Etude pronostique à propos de 140 observations.
Sem, Hôp. Paris, 1966 - 20 - 1235.

BURCHENAL Joseph H.

Long-Term Survivors in Acute Leukémia in Proceeding of the International Conference on Leukémia-Lymphoma, edited by ZARAFONETIS Chris J.D.
(LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA, 1968).

Criteria for evaluating chemotherapy in acute leukémia.
Cancer chemother, Reports 1964 - 42 - 27.

DALE J.H.

Leucemia in childhood. A clinical and roentgenographie study of seventy-two cases.
J. Pediat. 1949 - 34 - 421.

DAMESHER W. and GUNZ F.

Leukemia
un vol., 2nd' ed :
(Grune et Stratton, London, 1964).

DAMESHEK W. - NECHELES T.F. and FINKEL H.E.

Survival in myeloblastic leukemia of adults.
New Engl. J. Med. 1966 - 275 - 700.

DHERS. A.

Influence de la Thérapeutique sur l'évolution des Leucoses aigües.
Etude statistique de 334 observations receuillies en 12 ans (Thèse Lyon 1959).

DJERASSI I. - FARBER S. and EVANS A.E.

Transfusion of fresh platelets concentrates to patients with secondary thrombocytopenia.
New engl. J. Med, 1963 - 268 - 221.

DREYFUS B. - SULTAN C. - BOIRON M. - JACQUILLAT Cl. WEIL M. et ROCHANT H.

Traitement d'attaque par la rubidomycine de 19 cas de L.A.M.
Presse Médicale, 1968 - 76 - 55.

EVANS A.E.

Vincristine (NSC - 67574) in the treatment of children with acute leukemia
Cancer - Chem. Reports, 1968 - 52 - 469.

FARBER S. - DIAMOND L.K. - MERCER R.D. - SYLVESTER RF. and WOLFF J.A.

Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4 - aminopteroyl Qlutamic acid (aminopterin)
New England J. Med, 1948 - 238 - 787.

FERNBACH D.J. - GRIFFITH K.M. - HAGGARD M.E. - HOLCOMB TM. SUTOW W.W. - VIETTI T.J. AND WINDMILLER J.

Chemotherapy of acute leukemia in childhood comparison of cyclophosphamide and mercaptopurine.
New England, J. Med., 1966 - 275 - 451.

FREIREICH E.J. - GEHAN E.A. - SULMAN D. - BOGGS D.R. AND FREI E.

The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human.
J. Chron - Dis , 1961 - 14 - 593.

GEORGE P. - HERNANDEZ K. - HUSTU D. - BORELLA L. - HOLTON C. AND PINKEL D.

A study of "total therapy" of acute leukemia in children.
J. Pediat, 1968, 72, 399.

GILLE J.P.

Les hémopathies malignes en Algérie 1963 - 1964 - 1965 - Contribution à l'hématologie géographique (Thèse, Rennes, 1967).

GOLDHAMER S.M. AND BARNEY B.F.

Myelogenous leukemia with cutaneous involvement.
JAMA, 1936,- 107 - 1041.

GUNZ F.W. AND HOUGH R.F.

Acute leukemia over the age of fifty. A study of its incidence and matural history.
Blood, 1956 - 11 - 882.

GUNZ F.W. AND SPEARS G.F.S.

Distribution of acute leukemia in time and space.
Studies in new zealand.
Brit. Med. J. 1968 - 4 - 604.

HAGGARD M.E.

Vincristine (NSC-67574) Therapy for acute leukemia in children.
Cancer chemotherapy. Reports 1968 -52-477.

HAN T. - STUTZMAN L. - COHEN E. AND KIM U.

An autopsy study on the effect of platelet transfusion on hemorrage in patients with acute leukemia.
Cancer, 1966 - 19 - 1937.

HARDISTY R.M. AND NORMAN P.M.

Meringeal leukemia
Arch. Dis. Childh, 1967 - 42 - 441.

HARDISTY R.M. AND TILL M.M.

Acute leukemia 1959-1964 :
factors affecting prognosis.
Arch. Dis. Childh, 1968 - 43 - 107.

HAYHOE - QUAGLINO - DOLL.

The cytology and cytochemistry of acute
leukaemias.
(Ed. Her. MAJESTY'S - STATIONERY OFFICE,
LANDON 1964).

HAYHOE F.G.J.

Clinical and cytological recognition
and differentiation of the leukemia
In proceeding of the International
conférence on leukemia-lymphoma, ed by
ZARAFONETIS Chris J.D.
(LEA & FEBIGER - PHILADELPHIA, 1968).

HENDERSON E.S.

Treatment of acute leukemia
Ann. Int. Med. 1968 - 69 - 628.

HERSCH E.M. - BODEY G.P. - FRIES B.A. AND FREIRICH E.J,

Causes of death in acute leukemia = a ten
year study of 414 patients from 1954-1963.
JAMA, 1965 - 193 - 105.

HOLLAND James F.

Progress in the treatment of acute leukemia
1966.
In perspectives - in leukemia
Ed DAMESHEK W. and DUTCHER R.M.
(GRUNE et STRATTON NEW YORK LONDON,1968)

JACQUILLAT Cl. - BOIRON M. - WEIL M. - TANZER J. - NAJEAN Y. et BERNARD J.

Rubidomycin, a new agent active in the treatment of acute lymphoblastic leukemia
LANCET, 1966 - 2 - 27.

JACQUILLAT Cl. - WEIL M. et BOIRON M.

Methode de réinduction dans le traitement des leucémies aigües. in actualités hématologiques, 2° série, ed par J.BERNARD (MASSON, Paris, 1968).

JAMES K.W. AND KAY H.E.M.

Some aspects of current therapy in acute leukemia.
LANCET, 1967 - 1 - 206.

KARON M.

Effectiveness of Vincristine (NSC-67574) against refrectory leukemia in children
Cancer Chem. Reports, 1968 - 52 - 473.

KIRSHBAUM J.D. AND PREUSS F.S.

Leukemia. A clinical and pathologic study of one hundred and twenty-three fatal cases in a series of 14,400 necropsies.
Arch. Int. Med.,1943 - 71 - 777.

LAURIE H.C.

Duration of remissions in lymphoblastic Leukemia of Childhood
Brit. Med. J. 1968 - 2 - 95.

LEVACHER A. - TANZER J. - KOURILSKY F.M. - JACQUILLAT Cl. ET WEIL M.

Les transfusions de globules blancs.
Actualités hématologiques, 1 vol. ed. par J. BERNARD.
(MASSON et Cie Paris, 1968).

LEVIN R.M. - BRITTIN G.M. AND FREICH ED.

Different patterns of remissions in acute myelocytic leukemia. A comparison of the effects of methyl-glyoxal-bis guanylhydrazone and 6 - Mercaptopurine. Blood, 1963 - 21 - 689.

LEVY S.

Traitements actuels des leucémies aigües. Thèse. Médecine, 1966 (Paris).

LIBANSKY J. - JEZKOVA Z.

Investigations of the immunological reactivity in haematoblastose II. Blood complement values in leukemia, malignant lymphomes and myelome. Neoplasma - 1963 - 10 - 605 - 619 Bratislava.

LIGHTWOOD R. - BARRIE H. AND BUTLER N.

Observations on 100 cases of leukamia in childhood. Brit. M.J. 1960 - 1 - 747.

MANUS A.

Etude de la survie des leucémies aigües. (Thèse, Paris, 1964).

MASSIMO L. - FOSSATI-GUGLIELMONI A. AND FORTUNA E.

Daunomycin in the treatment of acute leukemia and neoplastic diseases in childhood. Helvetica Paed. Acta, 1968 - 23 - 315.

MATHE G (a) - HAYAT M. - SCHWARZENBERG L. - AMIEL J.L.- SCHNEIDER M. - GATTAN A. - SCHLUMBERGER J.R. et JASMIN CI.

Haute fréquence et qualité des rémissions de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant. Induites par l'association de Delta 1 cortisone, Leurocristine et Rubidomycine. Intérêt des chambres exemptes de germes pathogènes. Arch. Franç. de Lediat 1968 - 25 - 181.

MATHE G.(b) - AMIEL J.L. - SCHWARZENBERG L. - SCHNEIDER M. - CATTAN A. - SCHLUMBERGER J.R.

Traitement de la leucémie aigüe Lymphoblastique pendant la rémission par une chimiothérapie séquentielle suivie d'un essai d'immunothèrapie active. Arch. Franç. de Pediat, 1968 - 25 - 6.

MESSERSCHMITT J. - TALEB A. - BELKHODJA A. ET BENTOUNSI A.

Etude de l'évolution de 72 cas de leucémies aigües. (Algérie Méd., 1966 - 3, suppl. XI).

MEYERS Muriel C.

Treatment of acute leukemia in Adolescents And Adults in proceeding of the International conference on leukemia-lymphoma, edited by ZARAFONETIS Chris J.D. (LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA, 1968).

MOKHTARI L. - VEIGA H. - PIRES P. - CHAULET D. - LARBAOUI.

Quels renseignements peut-on tirer des 220.529 tests tuberculiniques pratiqués en Algérie en 1965 et 1966. (Algérie Médicale 1967 - 3 -4,3).

MURPHY M.L.

Curability of cancer in children Cancer, 1968 - 22 - 779.

MULLER-EBERHARD H.J. - NILSSON U. et ARONSSON T.

Isolation and characterization of two glycoproteins of human serum. j, exp. Med. 1960 - 111 - 201.

RODGERS C.L. - DONOHUE W.L. AND SNELLING C.E.

Leukemia in children
Canad. M.A.J. 1951 - 65 - 548.

ROYSTON I. AND MODAN B.

Comparative mortality of childhood leukemia and lymphoma among the immigrants and native born in Israël.
Cancer 1968 - 22 - 385.

SCHEIDEGGER J.J.

Une microméthode de l'immuno-électrophorèse
Int. Arch. Allergy, 1955 - 7 - 103.

SCHWARTZ D.

Methodes statistiques à l'usage des Médecins et Biologistes.
(Editions Médicales Flamarion, Paris 1963).

SULTAN Y.

Les transfusions de plaquettes chez les sujets en aplasie thérapeutique.
Actualités hematologiques 2 vol, ed. par J. BERNARD.
(MASSON et Cie, Paris 1968).

SUTOW W.W. - VIETTI T.J. - FERNBACH D.J. - LANE D.M. DONALDSON M.H. AND BERRY D.H.

Combination of Vincristine and prednisone in therapy of acute leukemia
J. Pediat 1968 - 73 - 426.

TANZER J. (a).

Les traitements symptomatiques des aplasies thérapeutiques dans les leucémies aigües-introduction.
Actualités hématologiques, 2 vol, ed par J. BERNARD.
(MASSON et Cie, Paris 1968).

TANZER J. (b)

Asepsie de l'environnement
Actualités hematologiques, 2 vol, ed. par J. BERNARD.
(MASSON et Cie Paris, 1968).

TANZER J.,(c) - SCHAISON G. - LEVY D. - JACQUILLAT Cl. WEIL M. et BOIRON M.

Les localisations sous-arachnoïdiennes des Leucémies aigües.
Actualités hematologiques, 2 vol, ed par J. BERNARD
(MASSON et Cie, Paris, 1968).

THOMAS M.A.

L'Antibiothérapie dans le traitement des aplasies dans les leucémies.
Actualités hématologiques, 1 vol, ed par J. BENARD.
(MASSON et Cie, Paris 1968).

WINTROBE M.M.

Clinical hematology.
6 th ed, un vol.
(LEA AND FIBIGER, Philadelphie, 1967)

ZUELZER W.W.

Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy.
Blood, 1964 - 24 - 477.

ZUELZER Wolf W.

Therapy of acute leukemia in childhood in proceeding of the International Conference on leukemia-lymphoma, edited by ZARAFONETIS Chris J.D.
(LEA & FEBIGER, Philadelphia, 1968).

-=.oOo.=-

ABREVIATIONS UTILISEES

G.B.	:	Globules blancs
H.T.	:	Hématocrite
L.A.	:	Leucémie aigüe
L.A.L.	:	Leucémie aigüe Lymphoblastique
L.A.M.	:	Leucémie aigüe myeloblastique
L.C.R.	:	Liquide cephalo-rachidien
M.O.	:	Mœlle osseuse
R.	:	Réinduction
R.C.	:	Rémission complète
R.I.	:	Rémission incomplète
V.A.M.P.	:	Vincristine + Amethoptérine + 6 Mercaptopurine + Prednisone.

DROGUES UTILISEES

CORTANCYL	:	Prédnisone
ENDOXAN	:	Cyclophosphamide
METHOTREXATE	:	Améthoptérine
ONCOVIN	:	Vincristine
PURINETHOL	:	6 Mercaptopurine
RUBIDOMYCINE	:	Cerubidine

-=..oo0Oo..=-

- TABLE DES MATIERES -

Pages

- INTRODUCTION 1
- MATERIEL ET METHODES 3
- HISTOIRE NATURELLE DES LEUCEMIES AIGUES 11
- TRAITEMENT 31
- EVOLUTION 42
- ETUDE DE QUELQUES CORRELATIONS 51
- DISCUSSION 67
- CONCLUSIONS 91
- BIBLIOGRAPHIE 94
- ABREVIATIONS UTILISEES 105
- DROGUES UTILISEES 105